



Quetiapina de liberación prolongada

Descripción del medicamento

Principio Activo:	Quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Nombre comercial (laboratorio):	Seroquel Prolong® (AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.)
Presentación:	Comprimidos de liberación prolongada (50, 200, 300, 400mg; cajas de 60 comprimidos)
Grupo terapéutico:	Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas Código ATC: N05AH04
Condiciones de dispensación:	Con Receta Médica (visado para mayores de 75 años)
Fecha de autorización:	Febrero 2008
Fecha de evaluación:	Mayo 2009



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

Resumen

- Quetiapina es un principio activo indicado para el **tratamiento de la esquizofrenia y trastorno bipolar**
- En esquizofrenia la dosis diaria recomendada es de 600mg, con un rango de dosis eficaz va de 400 a 800 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad del paciente. Se debe **administrar una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida), y deben tragarse los comprimidos enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.**
- Los pacientes tratados con dosis fraccionadas de quetiapina de liberación inmediata (QLI), pueden pasar a quetiapina de liberación prolongada (QLP) a la dosis diaria total equivalente, administrada una vez al día.
- Su eficacia ha sido evaluada únicamente en tres ensayos clínicos, y **sólo uno frente a comparador activo (QLI). No se han identificado ensayos comparativos frente a otros antipsicóticos.** En este ensayo, frente a QLI, los resultados mostraron su no-inferioridad y no alcanzaron significación estadística para demostrar su superioridad.
- Los resultados de los ensayos clínicos no demuestran que QLP mejore el perfil de seguridad de la QLI. Los efectos adversos más frecuentes al igual que para la QLI son los síntomas extrapiramidales. La valoración de algunos de los efectos adversos graves del tratamiento crónico con antipsicóticos (Síndrome metabólico, dislipemia o hiperglucemia) es compleja ya que disponemos únicamente de dos ensayos de seis semanas de duración y un tercero de 4 meses.
- La ventaja teórica que podría ofrecer QLP, sería la mejora de la adherencia, por la disminución de la frecuencia de administración de dos a una única toma diaria, pero ninguno de los ensayos realizados incluyen la valoración de la adherencia, preferencia por parte del paciente o mejora en la calidad de vida. **La dosis diaria recomendada es 600mg/día y curiosamente hoy en día, no hay en el mercado presentación de QLP 600 mg, con lo que los pacientes tendrán que tomar dos comprimidos diarios.**
- Actualmente los precios de Seroquel® (QLI) y Seroquel Prolong® QLP son similares, aunque cabe esperar que con la entrada en vigor de los precios de referencia la diferencia de precio aumente.

Indicaciones aprobadas ^{1,2}

Tratamiento agudo y de mantenimiento de esquizofrenia (Febrero 2008) y tratamiento del trastorno bipolar (Abril 2009).

Mecanismo acción^{1,3}

Es un agente antipsicótico atípico. La quetiapina y su metabolito plasmático activo, N-desalquil quetiapina, interaccionan con un gran número de receptores de neurotransmisión, mostrando afinidad por el receptor de la serotonina cerebral (5HT₂) y por los receptores D₁ y D₂ de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ relativa a los receptores D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales.

Posología ¹

En el tratamiento de la esquizofrenia, la dosis diaria en adultos de inicio es 300mg el primer día y 600mg el segundo. La dosis diaria recomendada es de 600mg; presentación que no se ha sido comercializada por el momento. El rango de dosis eficaz va de 400 a 800mg/día, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes tratados con dosis fraccionadas de QLI, pueden pasar a QLP a la dosis diaria total equivalente, administrada una vez al día, aunque pueden ser necesario ajustes de dosis. Se debe administrar una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida), y deben tragarse los comprimidos enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.

Farmacocinética ¹

La concentración plasmática máxima se alcanza 6 horas tras la administración. La comida alta en grasa aumenta la biodisponibilidad. Se une aproximadamente un 83% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente en el hígado, por el enzima CYP3A4. Las semividas de eliminación de quetiapina y de N-desalquil quetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas. Se elimina el 73% en orina y el 21% en heces, menos del 5% como medicamento inalterado.

Eficacia clínica ^{4,5,6}

La eficacia de QLP para la indicación de esquizofrenia se ha establecido en 3 ensayos doble ciego, dos frente a placebo y un frente a tratamiento activo (QLI). Este ensayo comparativo frente a QLI, es un estudio de no-inferioridad en pacientes con esquizofrenia de 6 semanas de duración que incluyó 497 pacientes. **QLP demostró la no-inferioridad frente a QLI.** La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia y/o un aumento $\geq 20\%$ en la puntuación total del PANSS (Escala de Síntomas Positivos y Negativos) en cualquier visita con resultados de QLP 5.3% vs 6.2% QLI. Los autores de ese estudio, intentaron inferir la superioridad de QLP pero no alcanzaron la significación estadística.

Ninguno de los ensayos clínicos ha incluido la valoración de la adherencia, ni relación entre la posología única diaria y la mejora de la eficacia clínica. Tampoco se han incluido la valoración de preferencia por parte del paciente o mejora en la calidad de vida

Seguridad (Interacciones, efectos adversos, contraindicaciones y precauciones)^{1,4,5,6}

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no demuestran que QLP mejore el perfil de seguridad respecto a la formulación de QLI. Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentemente notificadas que se recogen en ficha técnica son: somnolencia (es habitual durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada), cefalea, vértigo, sequedad de boca, elevación de los niveles séricos de triglicéridos y del colesterol total (predominantemente el LDL) y síntomas de retirada. QLP, como con otros antipsicóticos se ha asociado a: aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Los efectos adversos más frecuentes al igual que para la QLI son los síntomas extrapiramidales. La valoración de algunos de los efectos adversos graves del tratamiento crónico con antipsicóticos (Síndrome metabólico, dislipemia o hiperglucemia) es compleja ya que disponemos únicamente de dos ensayos de seis semanas de duración y un tercero de 4 meses.

Conveniencia

La ventaja teórica que podría ofrecer QLP, sería la mejora de la adherencia, debido a una disminución de la frecuencia de administración de dos administraciones a una diaria, pero en ninguno de los ensayos revisados se incluye la valoración de la adherencia, preferencia por parte del paciente o mejora en la calidad de vida. En general, la bibliografía revisada demuestra que no hay diferencias significativas en el cumplimiento observado entre pautas de 1 ó 2 administraciones diarias, y que ambas ofrecen mejores resultados que las pautas de 3 o más dosis¹¹. Por otro lado, las pautas de dosificación única diaria pueden llevar a una infradosificación en caso de la omisión de una toma o a una sobredosificación en caso de repetir la dosis por olvidar que ya se había tomado.

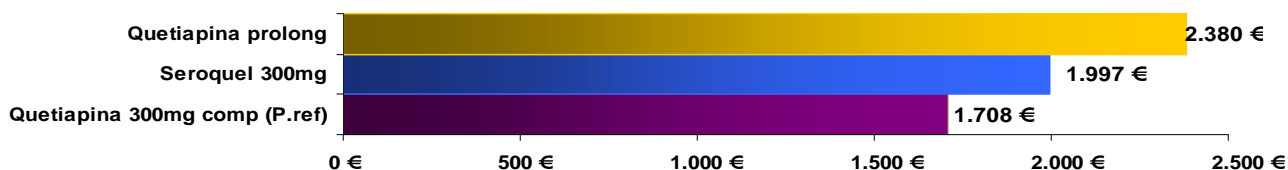
Para la esquizofrenia, la dosis diaria recomendada es 600mg/día, curiosamente hoy en día, no hay en el mercado presentación de QLP 600mg, con lo que los pacientes tendrán que tomar dos comprimidos c/ 24 horas.

Por otra parte, se debe administrar una vez al día, sin alimentos (al menos 1 hora antes de una comida) o con comida ligera (300kcal)² a diferencia de los comprimidos de liberación normal que son independientes de la toma de alimentos. Una comida rica en grasas puede aumentar la biodisponibilidad de la QLP; la variabilidad en la absorción puede conllevar cambios en el efecto, y esto puede tener repercusiones clínicas. Deben tragarse enteros, sin partir, masticar ni triturar

Coste Comparativo (Importe PVP + IVA por paciente y año a la dosis recomendada 600 mg/día) ^{8,9,10}

Actualmente los precios de Seroquel® (QLI) y Seroquel Prolong® (QLP) son similares y superiores a los de QLI EFG. Se espera que al entrar en vigor los precios de referencia para la QLI el precio del Seroquel (QLI) se iguale al de los EFG y la diferencia frente a la QLP aumente.

(Importe PVP + IVA por paciente y año a la dosis recomendada 600 mg/día)



* Fuente: GAIA.- IB. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut Abril 2009.

Lugar en terapéutica

QLP presenta una eficacia superior a placebo y su no-inferioridad frente a QLI. Su perfil de seguridad es similar a QLI (aunque la duración de los ensayos dificulta la valoración de los efectos adversos a largo plazo). Las presentaciones comercializadas no permiten que en pacientes con esquizofrenia el tratamiento a las dosis recomendadas, la administración sea de una única toma diaria. Su coste es mayor que el de QLI. En base a la información que disponemos actualmente, podemos concluir que la QLP **no supone ningún avance terapéutico.**

Bibliografía

1. Ficha Técnica de Seroquel Prolong® y ficha Técnica de Seroquel®.
2. FDA: full prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022047s006s007s008lbl.pdf
3. Martindale on line. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2009 Pharma Editores. S.L. Consulta realizada el 13 de mayo del 2009
4. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2007; 68:832-42.
5. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D; Study 146 Investigators. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacology 2008; 23:95-105.
6. Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. Psychiatry 2007; 4:34-50. (<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/mshost2715844/content/content/resources/media/2958892/d1444c00004.pdf>)
7. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D; Study 147 Investigators. Switching from other antipsychotics to once daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. Curr Med Res 2008; 24:21-32.
8. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
9. REAL DECRETO 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia.
10. Ordre SCO/3803/2008, de 23 de diciembre, per la qual es determinen els nous conjunts de medicaments, els seus preus de referència, i es revisen els preus de referència que determinen l'Ordre SCO/3997/2006, de 28 de desembre, i l'Ordre SCO/3867/2007, de 27 de desembre.
11. INFAC (Información farmacoterapéutica de la comarca). Mejorar el cumplimiento terapéutico: ¿Es siempre mejor con una única dosis diaria?. Volumen 8 nº4 abril 2000 (http://www.osanet.euskadi.net/r85publ01/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v8n4.pdf)

Autores: Olatz Pérez Rodríguez (FAP – Sector Tramuntana – HCIN).

Revisores: Francisco Fernández Cortés (Farmacéutico Especialista de Área – HCIN) y Ana Isabel Martínez Domingo (Farmacéutica GESMA)