

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

hemifumarato de quetiapina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

hemifumarato de quetiapina comprimido revestido 25 mg. Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos.

hemifumarato de quetiapina comprimido revestido 100 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

hemifumarato de quetiapina comprimido revestido 200 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 28,78 mg
(equivalente a 25 mg de quetiapina)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(povidona, fosfato de cálcio dibásico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho e óxido férrico amarelo)

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 115,13 mg
(equivalente a 100 mg de quetiapina)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(povidona, fosfato de cálcio dibásico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo)

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 230,26 mg
(equivalente a 200 mg de quetiapina)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(povidona, fosfato de cálcio dibásico, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em adultos, **hemifumarato de quetiapina** é indicado para o tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar, dos episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar, no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar I (episódios maníaco, misto ou depressivo) em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato, e como monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos).

Em adolescentes (13 a 17 anos), hemifumarato de quetiapina é indicado para o tratamento da esquizofrenia.

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

Em crianças e adolescentes (10 a 17 anos), hemifumarato de quetiapina é indicado como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram que hemifumarato de quetiapina é eficaz quando administrado 2 vezes ao dia, apesar da quetiapina ter uma meia-vida farmacocinética de 7 horas. Isto é sustentado por dados de um estudo de tomografia com emissão de pósitrons (PET), que identificou que para a quetiapina, a ocupação dos receptores 5HT₂ e dos receptores de dopamina D₂ é mantida por até 12 horas (Gefvert O. *et al.* Psychopharmacology 1998; 135: 119-26).

A segurança e a eficácia de doses maiores que 800 mg/dia não foram avaliadas.

Esquizofrenia

Em estudos clínicos, hemifumarato de quetiapina mostrou ser eficaz no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Em estudos comparativos hemifumarato de quetiapina demonstrou ser tão eficaz quanto os agentes antipsicóticos, tais como clorpromazina e haloperidol (Peuskens J, Link CG. Acta Psychiatry Scand 1997; 96: 265-73; Copolov DL *et al.* Psychol Med 2000; 30: 95-106).

Monoterapia ou adjuvante no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

Em estudos clínicos, hemifumarato de quetiapina demonstrou ser efetivo como monoterapia ou em terapia adjuvante na redução dos sintomas de mania em pacientes com mania bipolar. A média de dose da última semana de hemifumarato de quetiapina em respondedores foi de aproximadamente 600 mg/dia e aproximadamente 85% dos respondedores estão dentro da faixa de dose de 400 a 800 mg/dia (Vieta E *et al.* Curr Med Res Opin 2005; 21(6): 923-34).

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

Em quatro estudos clínicos, que incluíram pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com ou sem ciclagem rápida, hemifumarato de quetiapina demonstrou ser efetivo em pacientes com depressão bipolar nas doses de 300 e 600 mg/dia, entretanto, não foi visto benefício adicional com doses de 600 mg durante tratamento de curto prazo.

Nestes quatro estudos, hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo na redução da escala total MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para Depressão). O efeito antidepressivo de hemifumarato de quetiapina foi significativo no dia 8 (semana 1) e foi mantido até o final dos estudos (semana 8). O tratamento com hemifumarato de quetiapina 300 ou 600 mg à noite reduziu os sintomas de depressão e de ansiedade em pacientes com depressão bipolar. Houve menos episódios de mania emergente do tratamento com cada uma das

doses de hemifumarato de quetiapina do que com placebo. Em três dos quatro estudos, para os grupos de dose 300

mg e 600 mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo na redução de pensamentos suicidas medido pelo item 10 da MADRS e em 2 dos 3 estudos, para o grupo

de dose 300 mg, foi observada melhora da qualidade de vida e da satisfação relatada para várias áreas

funcionais, medidas usando o Questionário de Satisfação e Qualidade de Vida (Q-LES-Q (SF)).

A manutenção da eficácia antidepressiva foi estabelecida em adultos em dois estudos clínicos de depressão bipolar com hemifumarato de quetiapina. Esses estudos incluíram uma fase aguda placebo-controlada de 8 semanas seguida por uma fase contínua placebo-controlada de pelo menos 26 semanas e de até 52 semanas de duração. Os pacientes tinham que estar estáveis no término da

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

fase aguda para serem randomizados para a fase contínua. Em ambos os estudos, hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo aumentando o tempo até a recorrência de qualquer evento de humor (depressão, misto ou de mania). A redução de risco dos estudos agrupados foi de 49%. O risco de um evento de humor para hemifumarato de quetiapina versus placebo foi reduzido em 41% com a dose de 300 mg e em 55% com a dose de 600 mg.

Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato

A eficácia de hemifumarato de quetiapina no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar em combinação foi estabelecida em dois estudos clínicos placebo-controlados em 1326 pacientes, que estavam de acordo com os critérios DSM-IV para transtorno bipolar I. Os estudos incluíram pacientes cujo episódio de humor mais recente foi de mania, depressivo ou misto, com ou sem características psicóticas. Na fase aberta do estudo, foi exigido que os pacientes fossem estabilizados com hemifumarato de quetiapina em combinação com estabilizador de humor (lítio ou valproato) por um mínimo de 12 semanas para serem randomizados. Na fase de randomização, alguns pacientes continuaram o tratamento com hemifumarato de quetiapina (400 a 800mg/dia com uma dose média de 507 mg/dia) em combinação com estabilizador de humor (lítio ou valproato) e outros receberam placebo em combinação com estabilizador de humor (lítio ou valproato) por até 104 semanas.

No desfecho primário em cada estudo, hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo no aumento do tempo até a recorrência de qualquer evento de humor (de mania, misto ou depressivo). Nestes estudos em combinação, o risco de qualquer evento de humor foi reduzido em 70% com o tratamento de hemifumarato de quetiapina em comparação ao placebo. O período no qual 20% dos pacientes apresentaram recorrência de qualquer evento de humor foi de 220 dias para pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina e de 29 dias para pacientes tratados com placebo, quando combinados com lítio ou valproato.

24% dos pacientes no grupo hemifumarato de quetiapina apresentaram um evento de humor antes da semana 28 versus 60% dos pacientes no grupo placebo neste mesmo período.

46% dos pacientes no grupo hemifumarato de quetiapina apresentaram um evento de humor antes da semana 52 versus 80% dos pacientes no grupo placebo neste mesmo período.

Monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno bipolar

A eficácia de hemifumarato de quetiapina em monoterapia no tratamento de manutenção foi verificada em um estudo placebo-controlado com 1226 pacientes que preenchiam o critério DSM-IV para Transtorno Bipolar I. O estudo incluiu pacientes com episódios mais recentes de humor de mania, misto ou depressão, com ou sem características psicóticas. Na fase aberta, foi requerido pacientes estabilizados com hemifumarato de quetiapina por no mínimo de 4 semanas para serem randomizados. Na fase randomizada, alguns pacientes continuaram o tratamento com hemifumarato de quetiapina (300 mg a 800 mg/dia, dose média de 546 mg/dia), enquanto outros receberam lítio ou placebo por até 104 semanas. O resultado primário mostrou que hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo no aumento do tempo até recorrência de qualquer evento de humor (mania, misto ou depressão). A redução de risco foi de 74%, 73%, e 75% para eventos de humor, mania e depressivos, respectivamente.

Em um estudo de longo prazo (até dois anos de tratamento) avaliando a prevenção de recorrência em pacientes com mania, depressão ou episódios mistos de humor, hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo no aumento do tempo de recorrência de qualquer evento de humor (maníaco, depressivo ou misto), em pacientes com transtorno bipolar I. O número de pacientes com evento de humor foi de 91 (22,5%) no grupo de hemifumarato de quetiapina, 208 (51,5%) no grupo placebo e 95 (26,1%) nos grupos de tratamento com lítio, respectivamente. Em pacientes que responderam ao hemifumarato de quetiapina, quando se compara a continuação do tratamento com hemifumarato de

quetiapina à mudança para o lítio, os resultados indicaram que a mudança para o tratamento com lítio não parece estar associada a um aumento do tempo de recorrência de evento de humor.

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo abrangendo todas as indicações e idades, a incidência de comportamentos suicidas foi 0,8% tanto para quetiapina (76/9327) como para placebo (37/4845).

Nos estudos de pacientes com esquizofrenia, a incidência de comportamentos suicidas foi de 1,4% (3/212) para a quetiapina e 1,6% (1/62) para o placebo em pacientes com idades entre 18 e 24 anos, 0,8% (13/1663) para a quetiapina e 1,1% (5/463) para o placebo em pacientes \geq 25 anos de idade e 1,4% (2/147) para a quetiapina e 1,3% (1/75) para o placebo em pacientes $<$ 18 anos de idade.

Nos estudos de pacientes com mania bipolar, a incidência de comportamentos suicidas foi de 0% tanto para a quetiapina (0/60) como para o placebo (0/58) em pacientes com idades entre 18 e 24 anos, 1,2% tanto para a quetiapina (6/496) como para o placebo (6/503) em pacientes \geq 25 anos de idade e 1,0% (2/193) para a quetiapina e 0% (0/90) para o placebo em pacientes $<$ 18 anos de idade.

Nos estudos de pacientes com depressão bipolar com episódios de depressão no transtorno afetivo bipolar tipo I, a incidência de comportamentos suicidas foi de 3,0% (7/233) para a quetiapina e 0% (0/120) para o placebo em pacientes com idade entre 18 e 24 anos e 1,8% tanto para a quetiapina (19/1616) como para o placebo (11/622) em pacientes \geq 25 anos de idade. Não existem estudos conduzidos em pacientes com idade $<$ 18 anos com depressão bipolar.

Cataratas / opacidade do cristalino

Em um estudo clínico para avaliar o potencial do hemifumarato de quetiapina versus risperidona de causar catarata no tratamento de longo prazo de pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, hemifumarato de quetiapina em doses de 200-800 mg/dia foi não-inferior para a taxa de eventos em 2 anos de aumento do grau de opacidade do cristalino (opalescência nuclear, e padrões subcapsular cortical e posterior do LOCS II) LOCS II (Sistema de Classificação de Opacidade do Cristalino II) em comparação com a risperidona em doses de 2 a 8 mg/dia em pacientes com pelo menos 21 meses de exposição (ver item Dados de segurança pré-clínica).

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

- Esquizofrenia: a eficácia de hemifumarato de quetiapina no tratamento de esquizofrenia em adolescentes foi demonstrada em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, de 6 semanas. Pacientes que preencheram o critério de diagnóstico DSM-IV para esquizofrenia foram randomizados em um dos três grupos de tratamento: hemifumarato de quetiapina 400 mg/dia (n= 73), hemifumarato de quetiapina 800 mg/dia (n= 74) ou placebo (n= 75). A medicação do estudo foi iniciada com 50 mg/dia e no Dia 2 aumentou para 100 mg/dia. Posteriormente, a dose foi titulada para uma dose alvo de 400 ou 800 mg com aumentos de 100 mg/dia, administrada duas ou três vezes ao dia. A variável primária de eficácia foi a mudança média a partir do basal na escala total da PANSS.

Os resultados do estudo demonstraram a eficácia de hemifumarato de quetiapina 400 mg/dia e 800 mg/dia em comparação ao placebo. A maior eficácia da dose de 800 mg em comparação com a dose de 400 mg não foi estabelecida.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

- Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: a eficácia de hemifumarato de quetiapina no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar em crianças e adolescentes foi demonstrada em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado de três semanas.

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

Pacientes que preencheram o critério de diagnóstico DSM-IV para episódios de mania foram randomizados em um dos três grupos de tratamento: hemifumarato de quetiapina 400 mg/dia (n= 95), hemifumarato de quetiapina 600 mg/dia (n= 98) ou placebo (n= 91).

A medicação do estudo foi iniciada com 50 mg/dia e no Dia 2 aumentou para 100 mg/dia.

Posteriormente, a dose foi titulada para uma dose alvo de 400 ou 600 mg com aumentos de 100 mg/dia, administrada duas ou três vezes ao dia. A variável primária de eficácia foi a mudança média a partir do basal no escore total da YMRS.

Os resultados do estudo demonstraram a eficácia superior de hemifumarato de quetiapina 400 mg/dia e 600 mg/dia em comparação ao placebo. A maior eficácia da dose de 600 mg em comparação com a dose de 400 mg não foi estabelecida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e seu metabólito ativo no plasma humano, a norquetiapina, interagem com ampla gama de receptores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina exibem afinidade pelos receptores de serotonina (5HT₂) e pelos receptores de dopamina D₁ e D₂ no cérebro. Acredita-se que esta combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para receptores 5HT₂ em relação ao receptor de dopamina D₂ é o que contribui para as propriedades antipsicóticas clínicas e reduz a suscetibilidade aos efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) da quetiapina em comparação com os antipsicóticos típicos. A quetiapina não possui afinidade pelo transportador de norepinefrina (NET) e tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina 5HT_{1A}, enquanto a norquetiapina tem alta afinidade por ambos. A inibição do NET e a ação agonista parcial do receptor 5HT_{1A} pela norquetiapina podem contribuir para a eficácia terapêutica do hemifumarato de quetiapina como um antidepressivo. A quetiapina e a norquetiapina têm também alta afinidade pelos receptores histamínicos e alfa₁-adrenérgicos, e afinidade moderada pelos receptores alfa₂-adrenérgicos. A quetiapina também possui baixa afinidade pelos receptores muscarínicos enquanto que a norquetiapina tem afinidade moderada à alta por vários subtipos de receptores muscarínicos, o que pode esclarecer os efeitos anticolinérgicos (muscarínicos).

- Efeitos Farmacodinâmicos

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, como condicionamento para evitar estímulos indesejáveis. A quetiapina também reverte a ação dos agonistas de dopamina, que é medida tanto em termos comportamentais quanto eletrofisiológicos, e aumenta a concentração dos metabólitos de dopamina, que é uma indicação neuroquímica do bloqueio do receptor de dopamina D₂.

Em testes pré-clínicos preditivos de EPS, a quetiapina é diferente dos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz supersensibilidade nos receptores de dopamina D₂ após administração crônica. A quetiapina causa apenas catalepsia leve em doses eficazes de bloqueio do receptor de dopamina D₂. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico por produzir bloqueio de despolarização nos neurônios mesolímbicos A10, mas não nos neurônios nigro-estriatais A9 que contêm dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe uma suscetibilidade mínima a causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização após administração aguda e crônica.

Propriedades Farmacocinéticas

A quetiapina é bem absorvida e extensivamente metabolizada após administração oral.

A biodisponibilidade da quetiapina não é afetada de forma significativa pela administração com alimentos. Aproximadamente 83% da quetiapina se liga a proteínas plasmáticas. No estado de

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

equilíbrio, o pico de concentração molar do metabólito ativo norquetiapina é 35% do observado para a quetiapina. A meia-vida de eliminação da quetiapina e da norquetiapina são de aproximadamente 7 e 12 horas, respectivamente.

As farmacocinéticas da quetiapina e da norquetiapina são lineares através da faixa de dose aprovada.

A cinética da quetiapina não difere entre homens e mulheres.

A depuração média da quetiapina no idoso é aproximadamente 30% a 50% menor do que a observada em adultos com idade entre 18 e 65 anos.

A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em aproximadamente 25% em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m²), mas os valores individuais de depuração estão dentro da faixa para indivíduos normais. A fração de dose molar média entre a quetiapina livre e o metabólito ativo norquetiapina no plasma humano é < 5% da dose livre excretada na urina.

A quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado, com a droga-mãe constituindo menos de 5% do material inalterado relacionado ao fármaco na urina ou nas fezes, após administração de quetiapina marcada radioativamente. Aproximadamente 73% da quetiapina radioativa é excretada na urina e 21% nas fezes. A depuração plasmática média da quetiapina é reduzida em aproximadamente 25% em indivíduos com função hepática prejudicada (cirrose alcoólica estável).

Como a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado, altos níveis plasmáticos são esperados em indivíduos ou na população com insuficiência hepática e ajustes de dose podem ser necessários nesses pacientes (ver item Posologia e Modo de Usar).

Investigações in vitro estabeleceram que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A norquetiapina é principalmente formada e eliminada via CYP3A4.

A quetiapina e diversos de seus metabólitos (incluindo a norquetiapina) foram considerados inibidores fracos da atividade do citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 in vitro. A inibição in vitro da CYP é observada apenas em concentrações aproximadamente 5 a 50 vezes maiores que as observadas na faixa de dose eficaz usual de 300 a 800 mg/dia em humanos. Com base nesses resultados in vitro, é improvável que a coadministração de hemifumarato de quetiapina e outros fármacos resulte em inibição clinicamente significativa do metabolismo do outro fármaco mediado pelo citocromo P450.

- Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

No estado de equilíbrio, a farmacocinética da quetiapina em crianças e adolescentes foi semelhante à de adultos, enquanto que a AUC e a C_{máx} da norquetiapina foram maiores em crianças e adolescentes do que em adultos, 45% e 31%, respectivamente. No entanto quando ajustadas para o peso corporal, a AUC e a C_{máx} da quetiapina em crianças e adolescentes foram menores do que em adultos, 41% e 39%, respectivamente, enquanto que a farmacocinética da norquetiapina foi semelhante (ver item Posologia).

Dados de segurança pré-clínica

- Estudos de toxicidade aguda

A quetiapina tem baixa toxicidade aguda. Os resultados encontrados em camundongos e ratos após administração oral (500 mg/kg) ou intraperitoneal (100 mg/kg) foram típicos de um agente neuroléptico efetivo e incluíram decréscimo da atividade motora, ptose, perda do reflexo para endireitar a postura, fluido ao redor da boca e convulsões.

- Estudos de toxicidade de doses repetidas

Em estudos de doses múltiplas em ratos, cachorros e macacos, foram observados efeitos previstos de fármacos antipsicóticos no Sistema Nervoso Central (SNC) com quetiapina (por exemplo, sedação em doses baixas e tremor, convulsões ou prostração em altas doses).

A hiperprolactinemia, induzida pela atividade antagonista da quetiapina ou de seus metabólitos sobre o receptor de dopamina D₂, variou entre as espécies, mas foi mais acentuada em ratos, e foram observados diversos efeitos consequentes a isso em um estudo de 12 meses, incluindo hiperplasia mamária, aumento do peso da pituitária, diminuição do peso uterino e aumento do crescimento das fêmeas.

Alterações funcionais e morfológicas reversíveis no fígado, consistentes com indução das enzimas hepáticas, foram observadas em camundongos, ratos e macacos.

Hipertrofia de células foliculares da tireóide e alterações concomitantes nos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos ocorreram em ratos e macacos.

A pigmentação de uma série de tecidos, particularmente a tireóide, não foi associada com qualquer efeito morfológico ou funcional.

Aumentos transitórios da frequência cardíaca, sem efeitos sobre a pressão arterial, ocorreram em cachorros.

Cataratas triangulares posteriores observadas em cachorros após 6 meses de tratamento em doses de 100 mg/kg/dia foram consistentes com a inibição da biossíntese de colesterol no cristalino. Não foi observada catarata em macacos *Cynomolgus* recebendo até 225 mg/kg/dia, nem em roedores. A monitoração em estudos clínicos não revelou opacidade de córnea relacionada ao fármaco em seres humanos (ver item Propriedades Farmacodinâmicas).

Não foi observada evidência de redução de neutrófilos ou agranulocitose em qualquer dos estudos de toxicidade.

- Estudos de carcinogenicidade

No estudo em ratos (doses de 0, 20, 75 e 250 mg/kg/dia), a incidência de adenocarcinomas mamários aumentou em todas as doses em ratas fêmeas, consequência da hiperprolactinemia prolongada.

Em ratos (250 mg/kg/dia) e camundongos (250 e 750 mg/kg/dia) machos, houve aumento da incidência de adenomas benignos de células foliculares tireoidianas, consistente com os mecanismos conhecidos específicos de roedores, resultantes da intensificação da depuração da tiroxina hepática.

- Estudos de reprodução

Efeitos relacionados aos níveis de prolactina elevados (redução marginal da fertilidade em machos e pseudogravidez, períodos prolongados de cio, aumento do intervalo pré-coito e redução da taxa de gravidez) foram observados em ratos, embora estes achados não sejam diretamente relevantes para seres humanos, devido às diferenças entre espécies no controle hormonal da reprodução.

A quetiapina não apresentou efeitos teratogênicos.

- Estudos de mutagenicidade

Estudos de toxicidade genética com quetiapina mostraram que ela não é mutagênica ou clastogênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **hemifumarato de quetiapina** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

A depressão está associada a aumento de risco de ideação suicida, auto-mutilação e comportamento suicida. Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Caso a melhora clínica não ocorra durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que tal melhora ocorra. A experiência clínica demonstra que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros estágios da recuperação.

Outros transtornos psiquiátricos para os quais a quetiapina é prescrita também podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida.

Pacientes com histórico de comportamento suicida ou aqueles que apresentavam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentar altos riscos de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Uma metanálise da FDA de estudos clínicos placebo-controlados com fármacos antidepressivos em aproximadamente 4400 crianças e adolescentes e 77000 pacientes adultos com transtornos psiquiátricos mostrou um aumento de risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em crianças, adolescentes e jovens com menos de 25 anos de idade.

Esta metanálise não incluiu estudos envolvendo a quetiapina (ver item Propriedades farmacocinéticas).

Neutropenia e agranulocitose

Neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) sem infecção foi raramente relatada nos estudos clínicos de curto prazo placebo controlados em monoterapia com quetiapina. Há relatos de agranulocitose (neutropenia grave com infecção) entre todos os pacientes tratados com quetiapina nos ensaios clínicos (rara) assim como no período pós-comercialização (incluindo casos fatais). A maioria desses casos de neutropenia grave ocorreram dentro dos primeiros dois meses do início de tratamento com quetiapina. Aparentemente não houve relação com a dose. Os possíveis fatores de risco para neutropenia incluem a baixa contagem de leucócitos preexistente e histórico de neutropenia induzida por fármacos. A quetiapina deve ser descontinuada em pacientes com contagem de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Esses pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de infecção e contagem de neutrófilos (até $1,5 \times 10^9/L$) (ver item Reações Adversas).

Houve casos de agranulocitose em pacientes sem fatores de risco preexistentes. A neutropenia deve ser considerada em pacientes com infecção, especialmente na ausência de fatores de predisposição óbvios, ou em pacientes com febre inexplicável, e devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia

Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia, e relatos ocasionais de diabetes foram observados nos estudos clínicos com quetiapina. Embora uma relação causal com o diabetes não tenha sido estabelecida, pacientes que apresentem risco para desenvolver diabetes são aconselhados a fazer monitoramento clínico apropriado. Do mesmo modo, pacientes diabéticos devem ser monitorados para possível exacerbação (ver item Reações Adversas).

Lipídeos

Aumentos de triglicérides e colesterol e diminuição de HDL foram observados nos estudos clínicos com quetiapina (ver item Reações Adversas). Mudanças no perfil lipídico devem ser clinicamente controladas.

Fatores Metabólicos

Em alguns pacientes observou-se nos estudos clínicos o agravamento de mais de um dos fatores metabólicos de peso, glicemia e lipídeos. Alterações nesses parâmetros devem ser clinicamente controladas.

Pancreatite

Pancreatite foi relatada nos estudos clínicos e durante a experiência pós-comercialização, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal. Entre os relatos pós-comercialização, muitos pacientes apresentaram fatores conhecidos por estarem associados à pancreatite, tais como aumento das triglicérides (ver item Advertências e precauções, Lipídios), cálculos biliares e o consumo de álcool.

Doenças concomitantes

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão.

O **hemifumarato de quetiapina** pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose.

Em pacientes com histórico ou em risco para apneia do sono e que estão recebendo concomitantemente depressivos do sistema nervoso central (SNC), **hemifumarato de quetiapina** deve ser utilizado com cautela.

Disfagia

Disfagia (ver item Reações Adversas) e aspiração têm sido relatadas com **hemifumarato de quetiapina**. Embora uma relação causal com pneumonia por aspiração não tenha sido estabelecida, **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com cautela em pacientes com risco de pneumonia por aspiração.

Constipação e obstrução intestinal

A constipação representa um fator de risco para a obstrução intestinal. Foram relatadas constipação e obstrução intestinal com o uso da quetiapina (ver seção Reações Adversas). Isto inclui relatos fatais em pacientes com alto risco de obstrução intestinal, incluindo aqueles que estavam recebendo múltiplas medicações concomitantes que reduzem a motilidade intestinal e/ou que podem não ter relatado sintomas de constipação.

Convulsões

Em estudos clínicos controlados não foi observada diferença na incidência de convulsões em pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina ou placebo. Assim como com outros antipsicóticos, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de convulsões (ver item Reações Adversas).

Discinesia tardia e Sintomas extrapiramidais (EPS)

Discinesia tardia é uma síndrome de movimentos potencialmente irreversíveis, involuntários e discinéticos, que pode se desenvolver em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos como a quetiapina. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, deve-se considerar redução de dose ou descontinuação da quetiapina. Os sintomas da discinesia tardia podem se agravar ou mesmo surgir após descontinuação do tratamento (ver item Reações Adversas).

Em estudos clínicos placebo-controlados em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência de EPS não foi diferente do placebo em toda a faixa de doses recomendada. Isto é um fator preditivo de que a quetiapina tenha menor potencial de induzir discinesia tardia em pacientes portadores de esquizofrenia e mania bipolar em comparação com agentes antipsicóticos típicos. Em estudos

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência de EPS foi maior em pacientes tratados com quetiapina do que nos pacientes tratados com placebo (ver item Reações Adversas para taxas de EPS observadas em todas as indicações).

Síndrome neuroléptica maligna

Síndrome neuroléptica maligna tem sido associada ao tratamento antipsicótico, incluindo **hemifumarato de quetiapina** (ver item Reações Adversas). As manifestações clínicas incluem hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, instabilidade autônoma e aumento da creatino fosfoquinase. Caso isso ocorra, **hemifumarato de quetiapina** deve ser descontinuado e tratamento médico apropriado deve ser administrado.

Prolongamento do intervalo QT

Em estudos clínicos, a quetiapina não foi associada a aumento persistente no intervalo QT absoluto. Entretanto, na experiência pós-comercialização houve casos relatados de prolongamento do intervalo QT com superdose (ver item Superdose). Assim como com outros antipsicóticos, a quetiapina deve ser prescrita com cautela a pacientes com distúrbios cardiovasculares ou histórico familiar de prolongamento de intervalo QT. A quetiapina também deve ser prescrita com cautela tanto com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QT como em concomitância com neurolépticos, especialmente para pacientes com risco aumentado de prolongamento do intervalo QT, como pacientes idosos, pacientes com síndrome congênita de intervalo QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia ou hipomagnesemia (ver item Interações Medicamentosas).

Cardiomiopatias e Miocardites

Cardiomiopatias e miocardites foram reportadas em estudos clínicos e na experiência póscomercialização, entretanto a relação causal com a quetiapina não foi estabelecida. O tratamento com quetiapina, para pacientes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardites, deve ser reavaliado.

Descontinuação

Sintomas de descontinuação aguda como insônia, náusea e vômito têm sido descritos após interrupção abrupta do tratamento com fármacos antipsicóticos como a quetiapina. É aconselhada a descontinuação gradual por um período de pelo menos uma a duas semanas (ver item Reações Adversas).

Efeitos anti-colinérgicos (muscarínico)

A norquetiapina, um metabólito ativo da quetiapina, tem afinidade moderada à alta por vários subtipos de receptores muscarínicos. Isto contribui para as reações adversas a medicamentos (ADRs) que refletem os efeitos anticolinérgico, quando **hemifumarato de quetiapina** é utilizado nas doses recomendadas, concomitantemente a outras medicações com efeito anticolinérgico e quando estabelecida uma superdose.

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser utilizado com cautela por pacientes recebendo medicamentos que apresentam efeitos anti-colinérgicos (muscarínicos).

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser utilizado com cautela em pacientes com diagnóstico atual ou histórico de retenção urinária, hipertrofia prostática clinicamente significativa, obstrução intestinal ou condições relacionadas, pressão intraocular elevada ou glaucoma de ângulo fechado (ver itens Propriedades Farmacodinâmicas, Interações Medicamentosas, Reações Adversas e Superdose).

Interações

Ver também item Interações Medicamentosas.

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

O uso concomitante de **hemifumarato de quetiapina** com indutores de enzimas hepáticas, como carbamazepina, pode diminuir substancialmente a exposição sistêmica à quetiapina. Dependendo da resposta clínica, altas doses de **hemifumarato de quetiapina** podem ser consideradas, se usado concomitantemente com indutores de enzimas hepáticas.

Durante a administração concomitante de fármacos inibidores potentes da CYP3A4 (como antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease), as concentrações plasmáticas desses podem estar significativamente aumentadas, conforme observado em pacientes nos estudos clínicos. Como consequência, doses reduzidas de **hemifumarato de quetiapina** devem ser usadas. Considerações especiais devem ser feitas em idosos e pacientes debilitados. A relação risco/benefício precisa ser considerada como base individual em todos os pacientes.

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes idosos, crianças e adolescentes, pacientes com insuficiência renal e hepática, ver item Posologia.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

Embora nem todas as reações adversas identificadas em pacientes adultos tenham sido observadas nos estudos clínicos com **hemifumarato de quetiapina** em crianças e adolescentes, as mesmas precauções e advertências mencionadas para adultos devem ser consideradas para crianças e adolescentes. Além disso, alterações na pressão arterial, testes de função tireoidiana, ganho de peso e elevação dos níveis de prolactina foram observados e devem ser clinicamente monitorados (ver item Reações Adversas).

Dados de segurança de longo prazo, por mais de 26 semanas de tratamento com **hemifumarato de quetiapina**, incluindo crescimento, maturação e desenvolvimento comportamental, não estão disponíveis para crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade).

Níveis de prolactina

Em dois estudos clínicos agudos placebo-controlados em pacientes pediátricos (de 10 a 17 anos), a incidência de pacientes que apresentaram níveis de prolactina normais na inclusão e que foi alterado para um valor clinicamente importante em qualquer momento do estudo foi 11,3% (13,4% em meninos e 8,7% em meninas) no grupo quetiapina e 2,63% (4,0% em meninos e 0,0% em meninas) no grupo placebo.

As consequências clínicas do aumento dos níveis de prolactina podem incluir amenorréia, galactorréia e ginecomastia.

Pacientes idosos com demência

O **hemifumarato de quetiapina** não está aprovado para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: devido ao seu efeito primário no SNC, a quetiapina pode interferir em atividades que requeiram um maior alerta mental. Portanto, pacientes devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que a suscetibilidade individual seja conhecida.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A segurança e a eficácia de **hemifumarato de quetiapina** durante a gestação humana não foram estabelecidas. Foram relatados sintomas de abstinência neonatal após algumas gravidezes durante as

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

quais a quetiapina foi usada. Portanto, **hemifumarato de quetiapina** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos potenciais.

Foram publicados relatos sobre a excreção de quetiapina durante a amamentação, no entanto, o nível de excreção não foi consistente. As mulheres que estiverem amamentando devem ser aconselhadas a evitar a amamentação enquanto fazem uso de quetiapina.

Este medicamento contém lactose (16,89 mg/comprimido de 25 mg; 22,82 mg/comprimido de 100 mg; 45,72 mg/comprimido de 200 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido aos efeitos primários da quetiapina sobre o SNC, **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com cuidado em combinação com outros fármacos de ação central e com álcool.

O uso de quetiapina concomitante com outros fármacos conhecidos por causar desequilíbrio eletrolítico ou por aumentar o intervalo QT deve ser feito com cautela (ver item Advertências e Precauções).

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser utilizado com cautela em pacientes recebendo outras medicações com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos) (ver item Advertências e Precauções).

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando co-administrado com **hemifumarato de quetiapina**.

As farmacocinéticas de valproato de sódio e da quetiapina não foram alteradas de forma clinicamente relevantes quando co-administrados.

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada de forma significativa após a co-administração com os antipsicóticos risperidona ou haloperidol. Entretanto, a co-administração de **hemifumarato de quetiapina** com tioridazina causou elevação do clearance da quetiapina.

A quetiapina não induziu os sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo da antipirina.

Entretanto, em um estudo de múltiplas doses em pacientes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante tratamento com carbamazepina (um conhecido indutor de enzima hepática), a co-administração de carbamazepina aumentou significativamente a depuração da quetiapina. Este aumento da depuração reduziu a exposição sistêmica da quetiapina (medida pela AUC) para uma média de 13% da exposição durante administração da quetiapina em monoterapia; embora um maior efeito tenha sido observado em muitos pacientes. Como consequência desta interação, pode ocorrer diminuição da concentração plasmática de quetiapina e, consequentemente, um aumento da dose de **hemifumarato de quetiapina** deve ser considerado em cada paciente, dependendo da resposta clínica. Deve-se notar que a dose máxima diária recomendada de **hemifumarato de quetiapina** é 600 a 800 mg/dia dependendo da indicação (ver item Posologia).

Tratamentos contínuos em altas doses devem ser considerados somente como resultado de considerações cuidadosas da avaliação do risco/benefício para cada paciente. A co-administração de **hemifumarato de quetiapina** e outro indutor de enzima microssomal, fenitoína, também causou aumentos na depuração da quetiapina.

Doses elevadas de **hemifumarato de quetiapina** podem ser necessárias para manter o controle dos sintomas psicóticos em pacientes que estejam recebendo concomitantemente **hemifumarato de quetiapina** e fenitoína ou outros indutores de enzimas hepáticas (por exemplo: barbituratos, rifampicina, etc.). Pode ser necessária a redução de dose de **hemifumarato de quetiapina** se a fenitoína, a carbamazepina ou outro indutor de enzimas hepáticas forem retirados e substituídos por um agente não indutor (por exemplo: valproato de sódio).

A CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após co-administração com cimetidina, um conhecido inibidor da enzima P450. A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada após co-administração com os antidepressivos imipramina (um conhecido inibidor da CYP2D6) ou fluoxetina (um conhecido inibidor da CYP3A4 e da CYP2D6). Em estudos de múltiplas doses em voluntários sadios para avaliar a farmacocinética da quetiapina antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a co-administração do cetoconazol resultou em aumento na média da $C_{\text{máx}}$ e da AUC da quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição da depuração oral média de 84%. A meia-vida média da quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dose de **hemifumarato de quetiapina** deve ser reduzida durante o uso concomitante de quetiapina e potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos do tipo azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease). Houve relatos de resultados falso-positivos em ensaios imunoenzimáticos para metadona e antidepressivos tricíclicos em pacientes que tenham tomado quetiapina. É recomendado que imunoenaios de varredura de resultado questionável sejam confirmados por técnica cromatográfica apropriada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e e proteger da umidade.

O **hemifumarato de quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg** tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

hemifumarato de quetiapina é apresentado da seguinte maneira:

- **hemifumarato de quetiapina 25 mg:** comprimidos redondos e de cor pêssego.
- **hemifumarato de quetiapina 100 mg:** comprimidos redondos e de cor amarela.
- **hemifumarato de quetiapina 200 mg:** comprimidos redondos e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos.

- **Esquizofrenia, Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: hemifumarato de quetiapina** deve ser administrado duas vezes ao dia. No entanto, **hemifumarato de quetiapina** pode ser administrado três vezes ao dia em crianças e adolescentes dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

- **Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato: hemifumarato de quetiapina** deve ser administrado duas vezes ao dia.

- **Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: hemifumarato de quetiapina** deve ser administrado à noite, em dose única diária.

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

- Esquizofrenia

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

A dose total diária para os cinco dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5). Após o 5º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa de dose considerada eficaz de 400 a 800 mg/dia dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose devem ser em incrementos não maiores que 100 mg/dia.

A segurança e eficácia de **hemifumarato de quetiapina** não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 13 anos de idade com esquizofrenia.

Adultos

A dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). Após o 4º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 a 450 mg/dia. Entretanto, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de dose de 150 a 750 mg/dia.

- Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

A dose total diária para os cinco dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5). Após o 5º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa de dose considerada eficaz de 400 a 600 mg/dia dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose podem ser em incrementos não maiores que 100 mg/dia.

A segurança e eficácia de **hemifumarato de quetiapina** não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 10 anos de idade com mania bipolar.

Adultos

A dose total diária para os quatro primeiros dias do tratamento é de 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4). Outros ajustes de dose de até 800 mg/dia no 6º dia não devem ser maiores que 200 mg/dia. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, dentro do intervalo de dose de 200 a 800 mg/dia. A dose usual efetiva está na faixa de dose de 400 a 800 mg/dia.

- Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

A dose deve ser titulada como descrito a seguir: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). O **hemifumarato de quetiapina** pode ser titulado até 400 mg no dia 5 e até 600 mg no dia 8.

A eficácia antidepressiva foi demonstrada com **hemifumarato de quetiapina** com 300 mg e 600 mg, entretanto benefícios adicionais não foram observados no grupo 600 mg durante tratamento de curto prazo (ver itens Reações Adversas e Resultados de Eficácia).

- Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato

Os pacientes que responderam ao **hemifumarato de quetiapina** na terapia combinada a um estabilizador de humor (lítio ou valproato) para o tratamento agudo de transtorno bipolar devem continuar com a terapia de **hemifumarato de quetiapina** na mesma dose.

A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual de cada paciente. A eficácia foi demonstrada com **hemifumarato de quetiapina** (administrado duas vezes ao dia totalizando 400 a 800 mg/dia) como terapia de combinação a estabilizador de humor (lítio ou valproato).

- Para tratamento de manutenção no transtorno bipolar em monoterapia

Pacientes que respondem a **hemifumarato de quetiapina** para tratamento agudo de transtorno bipolar devem continuar o tratamento na mesma dose, sendo que esta pode ser re-ajustada dependendo da resposta clínica e tolerabilidade individual de cada paciente, entre a faixa de 300 mg a 800 mg/ dia.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **hemifumarato de quetiapina**, deve tomá-lo assim que se lembrar. Deverá tomar a próxima dose no horário habitual e não tomar uma dose dobrada.

Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia de **hemifumarato de quetiapina** não foram avaliadas em crianças e adolescentes com depressão bipolar e no tratamento de manutenção do transtorno bipolar.

Insuficiência hepática: a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática conhecida, especialmente durante o período inicial.

Pacientes com insuficiência hepática devem iniciar o tratamento com 25 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 25 a 50 mg até atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose.

Idosos: assim como com outros antipsicóticos, **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com cautela em pacientes idosos, especialmente durante o período inicial. Pode ser necessário ajustar a dose de **hemifumarato de quetiapina** lentamente e a dose terapêutica diária pode ser menor do que a usada por pacientes jovens, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida de 30% a 50% em pacientes idosos quando comparada a pacientes jovens. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia de **hemifumarato de quetiapina**, aumentando a dose diariamente em incrementos de 25 a 50 mg até atingir a dose eficaz, que provavelmente será menor que a dose para pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais comumente relatadas com a quetiapina (>10%) são: sonolência, tontura, boca seca, sintomas de descontinuação, elevação nos níveis séricos de triglicérides, elevação no colesterol total (predominantemente no LDL) redução do colesterol HDL, aumento de peso, redução da hemoglobina, de sintomas extrapiramidais.

A incidência das ADRs associadas com a quetiapina está descrita na tabela a seguir:

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais Alterações gerais Investigações Alterações do sistema nervoso	Boca seca Sintomas de descontinuação ^{a,j} Elevações dos níveis de triglicérides séricos ^{a,k} ; Elevações do colesterol total (predominantemente LDL-colesterol) ^{a,l} ; Diminuição de HDL colesterol ^{a,r} ; Ganho de peso ^c ; Diminuição da hemoglobina ^s Tontura ^{a,e,q} ; Sonolência ^{b,q} ; Sintomas extrapiramidais ^{a,p}
Comum ($\geq 1\% - < 10\%$)	Alterações do sangue e sistema linfático Alterações cardíacas Alterações visuais Alterações gastrointestinais Alterações gerais Investigações Alterações do sistema nervoso Alterações do metabolismo e nutrição Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino Alterações vasculares Alterações psiquiátricas	Leucopenia ^{a,x} Taquicardia ^{a,e} ; Palpitações ^t Visão borrada Constipação; Dispepsia; Vômito ^v Astenia leve; Edema periférico; Irritabilidade; Pirexia Elevações das alaninas Aminotransaminases séricas (ALT) ^d ; Elevações nos níveis de gama GT ^d ; Redução da contagem de neutrófilos ^{a,g} ; Aumento de eosinófilos ^w ; Aumento da glicose no sangue para níveis hiperglicêmicos ^{a,h} ; Elevações da prolactina sérica ^o ; Diminuição do T4 total ^u ; Diminuição do T4 livre ^u ; Diminuição do T3 total ^u ; Aumento do TSH ^u Disartria Aumento do apetite Dispneia ^t Hipotensão ortostática ^{a,e,q} Sonhos anormais e pesadelos
Incomum ($\geq 0,1\% - < 1\%$)	Alterações cardíacas Alterações gastrointestinais Alterações do sistema imune Investigações Alterações do sistema nervoso Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino Alterações renais e urinárias	Bradicardia ^v Disfagia ^{a,i} Hipersensibilidade Elevações da aspartato aminotransferase sérica (AST) ^d ; Diminuição da contagem de plaquetas ⁿ ; Diminuição do T3 livre ^u Convulsão ^a ; Síndrome das pernas inquietas; Discinesia tardia ^a ; Síncope ^{a,e,q} Rinite Retenção urinária
Rara ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)	Alterações gerais Distúrbios hepatobiliares Investigações Alterações psiquiátricas	Síndrome neuroléptica maligna ^a ; Hipotermia Hepatite (com ou sem icterícia) Elevação dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue ^m ; Agranulocitose ^z Sonambulismo e outros eventos relacionados

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

	Alterações do sistema reprodutor e mamas Alterações gastrointestinais	Priapismo; Galactorréia Obstrução intestinal / Íleo
Muito rara (<0,01%)	Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas ^f
Desconhecida	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Abstinência neonatal ^{aa}

a) Ver item Advertências.

b) Pode ocorrer sonolência, normalmente durante as duas primeiras semanas de tratamento, e que geralmente é resolvida com a continuação da administração da quetiapina.

c) Baseado no aumento de $\geq 7\%$ do peso corporal a partir do basal. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento, em adultos.

d) Foram observadas elevações assintomáticas (mudança de normal a $\geq 3 \times \text{ULN}$ a qualquer momento) dos níveis das transaminases séricas (ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase) ou dos níveis de gama-GT em alguns pacientes recebendo quetiapina. Geralmente, esses aumentos foram reversíveis no decorrer do tratamento com quetiapina.

e) Assim como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa1-adrenérgica, a quetiapina pode induzir hipotensão ortostática associada à tontura, taquicardia e síncope em alguns pacientes, especialmente durante a fase inicial de titulação da dose.

f) A inclusão da reação anafilática é baseada em relatos pós-comercialização.

g) Em todos os estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados de curta duração entre pacientes com contagem de neutrófilos basal $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$ foi de 1,9% em pacientes tratados com quetiapina em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo. A incidência $\geq 0,5$ a $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ foi 0,2% em pacientes tratados com quetiapina e 0,2% em pacientes tratados com placebo. Em estudos clínicos conduzidos antes do aditamento ao protocolo para a descontinuação de pacientes com contagem de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ devido ao tratamento, entre pacientes com contagem de neutrófilos basal $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ foi de 0,21% em pacientes tratados com quetiapina e 0% em pacientes tratados com placebo.

h) Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou glicemia sem jejum $\geq 200\text{mg/dL}$ em pelo menos uma ocasião.

i) Aumento da taxa de disfagia com quetiapina versus placebo foi observado apenas nos estudos clínicos de depressão bipolar.

j) Em estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados de fase aguda, que avaliaram os sintomas de descontinuação, a incidência agregada desses sintomas após a interrupção abrupta foi de 12,1% para quetiapina e 6,7% para o placebo. A incidência agregada dos eventos adversos individuais (ex.: insônia, náusea, cefaleia, diarreia, vômitos, tontura e irritabilidade) não excedeu 5,3% em qualquer grupo de tratamento e geralmente foi resolvida após 1 semana da descontinuação.

k) Triglicérides $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou $\geq 150 \text{ mg/dL}$ (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.

l) Colesterol $\geq 240 \text{ mg/dL}$ (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.

m) Baseado em relatórios de eventos adversos em estudos clínicos, o aumento de creatino fosfoquinase no sangue não está associado à síndrome neuroléptica maligna.

n) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ em pelo menos uma ocasião.

o) Níveis de prolactina (pacientes com idade ≥ 18 anos): $> 20\mu\text{g/L}$ em homens; $> 30\mu\text{g/L}$ em mulheres a qualquer momento.

p) Ver texto descrito a seguir.

q) Pode levar a quedas.

r) HDL colesterol: $< 40 \text{ mg/dL}$ em homens; $< 50 \text{ mg/dL}$ em mulheres a qualquer momento.

s) Ocorreu diminuição de hemoglobina para $\leq 13 \text{ g/dL}$ em homens e $\leq 12 \text{ g/dL}$ em mulheres em pelo menos uma ocasião em 11% dos pacientes tomando quetiapina em todos os estudos, incluindo

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

extensões abertas. Em estudos de curto prazo placebo-controlados, ocorreu diminuição de hemoglobina para ≤ 13 g/dL em homens e ≤ 12 g/dL em mulheres em pelo menos uma ocasião em 8,3% dos pacientes tomando quetiapina em comparação com 6,2% dos pacientes tomando placebo.

t) Esses relatos ocorreram frequentemente na presença de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.

u) Baseado em mudanças a partir da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base para todos os ensaios clínicos. Mudanças no T₄ total, T₄ livre, T₃ total e T₃ livre são definidas como $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol / L) e mudança de TSH é > 5 mUI/L em qualquer momento.

v) Baseado no aumento da taxa de vômito em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade).

w) Baseado em mudanças da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base em todos os ensaios clínicos. Alterações nos eosinófilos são definidas como $\geq 1 \times 10^9$ células/L em qualquer momento.

x) Baseado em mudanças da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base em todos os ensaios clínicos. Alterações nos glóbulos brancos são definidas como $\leq 3 \times 10^9$ células/L em qualquer momento.

y) Pode ocorrer no tratamento ou perto do início do tratamento e estar associada a hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada em relatos de eventos adversos de bradicardia e em eventos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.

z) Com base na frequência de pacientes com neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) e infecções durante todos os estudos clínicos de quetiapina.

aa) Ver item Advertências e precauções.

Sintomas extrapiramidais

Os seguintes estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada) incluem o tratamento com hemifumarato de quetiapina. Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência agregada de EPS foi similar ao placebo (esquizofrenia: 7,8% para hemifumarato de quetiapina e 8% para o placebo; mania bipolar: 11,2% para hemifumarato de quetiapina e 11,4% para o placebo). Em estudos clínicos placebocontrolados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência agregada de EPS foi de 8,9% para hemifumarato de quetiapina em comparação com 3,8% para o placebo, embora a incidência de eventos adversos individuais (ex.: acatisia, alterações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, inquietação, contração muscular involuntária, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) ter sido geralmente baixa e não ter excedido 4% em qualquer grupo de tratamento.

Em estudos clínicos de longo prazo de esquizofrenia e transtornos afetivos bipolares, a incidência ajustada da exposição agregada de EPS devido ao tratamento foi similar entre a quetiapina e o placebo.

Níveis de hormônios tireoidianos

O tratamento com a quetiapina foi associado com diminuições relacionadas à dose dos níveis de hormônios da tireoide. Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo, a incidência de alterações potenciais e clinicamente significativas dos níveis de hormônios da tireoide foram: T₄ total: 3,4% para a quetiapina versus 0,6% para o placebo; T₄ livre: 0,7% para a quetiapina versus 0,1% para o placebo; T₃ total : 0,54% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo e T₃ livre: 0,2% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo. A incidência de alterações no TSH foi de 3,2% para a quetiapina versus 2,7% para o placebo. Em estudos de monoterapia placebo-controlados de curto prazo, a incidência de alterações de reciprocidade, potencial e clinicamente significativas no T₃ e no TSH foi de 0,0% tanto para a quetiapina e quanto para o placebo e 0,1% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo para as alterações no T₄ e no TSH. A redução do T₄ total e livre foi máxima nas primeiras seis semanas de tratamento com a quetiapina, sem redução adicional durante o tratamento de longo prazo. Em quase todos os casos, a interrupção do tratamento com a quetiapina foi

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

associada com a reversão dos efeitos sobre T₄ total e livre, independentemente da duração do tratamento. Em oito pacientes, onde foi medida a TBG, os níveis de TBG não foram alterados.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

As mesmas reações adversas acima descritas para adultos devem ser consideradas para crianças e adolescentes.

A tabela a seguir resume as reações adversas que ocorrem em maior frequência em crianças e adolescentes do que em adultos ou reações adversas que não foram identificadas em pacientes adultos.

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações no metabolismo e nutricional Investigações	Aumento do apetite Elevações da prolactina sérica ^a ; Aumento na pressão arterial ^b
Comum ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)	Alterações gastrointestinais Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino Alterações do sistema nervoso	Vômito Rinite Síncope

(a) Níveis de prolactina (pacientes < 18 anos de idade): > 20µg/L em homens; > 26µg/L em mulheres a qualquer momento. Menos de 1% dos pacientes tiveram um aumento do nível de prolactina > 100µg/L.

(b) Baseado nos dados lineares clinicamente significativos (adaptados a partir dos critérios do National Institutes of Health) ou aumentos > 20 mmHg para pressão arterial sistólica ou > 10 mmHg para pressão arterial diastólica, a qualquer momento, em dois estudos agudos placebo-controlados (3-6 semanas) em crianças e adolescentes.

Ganho de peso em crianças e adolescentes

Em um estudo clínico placebo-controlado de 6 semanas em esquizofrenia com pacientes adolescentes (13 a 17 anos de idade), a média de aumento no peso corporal foi 2,0 Kg no grupo hemifumarato de quetiapina e 0,4 Kg no grupo placebo. 21% dos pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina e 7% dos pacientes tratados com placebo adquiriram $\geq 7\%$ do seu peso corporal.

Em um estudo clínico placebo-controlado de 3 semanas em mania bipolar com crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade), a média de aumento no peso corporal foi 1,7 Kg no grupo hemifumarato de quetiapina e 0,4 Kg no grupo placebo. 12% dos pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina e 0% dos pacientes tratados com placebo adquiriram $\geq 7\%$ do seu peso corporal.

Em um estudo clínico aberto que envolveu pacientes dos dois estudos citados anteriormente, 63% dos pacientes (241/380) completaram 26 semanas de terapia com hemifumarato de quetiapina. Após 26 semanas de tratamento, a média de aumento no peso corporal foi 4,4 Kg. 45% dos pacientes adquiriram $\geq 7\%$ do seu peso corporal, não ajustado ao crescimento normal. A fim de ajustar para o crescimento normal, após 26 semanas, um aumento de pelo menos 0,5 no desvio padrão do basal no IMC foi utilizado como uma medida de uma mudança clinicamente significativa; 18,3% dos pacientes com hemifumarato de quetiapina preencheram este critério após 26 semanas de tratamento.

Sintomas extrapiramidais em crianças e adolescentes

Em um estudo clínico de monoterapia placebo-controlado de curto prazo em esquizofrenia com pacientes adolescentes (13 a 17 anos de idade), a incidência agregada de EPS foi 12,9% para hemifumarato de quetiapina e 5,3% para o placebo, embora a incidência dos eventos adversos individuais (ex.: acatisia, tremor, alterações extrapiramidais, hipocinesia, inquietação,

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

hiperatividade psicomotora, rigidez muscular, discinesia) foi geralmente baixa e não excedeu 4,1% em nenhum grupo de tratamento. Em um estudo clínico de monoterapia placebo-controlado de curto prazo em mania bipolar com crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade), a incidência agregada de EPS foi 3,6% para hemifumarato de quetiapina e 1,1% para o placebo.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a sobrevida foi relatada em superdose aguda de até 30 g de quetiapina. A maioria dos pacientes com superdosagem não apresentou eventos adversos ou recuperou-se completamente dos eventos adversos relatados. Morte foi relatada em um estudo clínico seguido de superdose de 13,6 g de quetiapina sozinha.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos raros de superdose com o uso de quetiapina, resultando em morte ou coma.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos de prolongamento do intervalo QT com superdose.

Pacientes com doença cardiovascular grave pré-existente podem ter o risco aumentado dos efeitos da superdose (ver item Advertências e Precauções).

Em geral, os sinais e sintomas relatados foram resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos da quetiapina, isto é, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão.

Tratamento da superdose

Não há antídoto específico para a quetiapina. Em casos de intoxicação grave, a possibilidade do envolvimento de múltiplos fármacos deve ser considerada e recomenda-se procedimentos de terapia intensiva, incluindo estabelecimento e manutenção de vias aéreas desobstruídas, garantindo oxigenação e ventilação adequadas, e monitoração e suporte do sistema cardiovascular. Neste contexto, relatórios publicados na definição de sintomas anticolinérgicos, descrevem uma reversão dos efeitos graves sobre o SNC, incluindo coma e delírio, com a administração de fisostigmina intravenosa (1-2 mg), com monitoramento contínuo do ECG.

Os casos de hipotensão refratária a superdose de quetiapina devem ser tratados com medidas adequadas, tais como fluidos intravenosos e/ou agentes simpatomiméticos (adrenalina e dopamina devem ser evitadas, uma vez que a estimulação beta pode piorar a hipotensão devido ao bloqueio alfa induzido pela quetiapina).

Supervisão médica e monitoração cuidadosa devem ser mantidas até a recuperação do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Reg. MS - 1.0047.0492

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF - PR nº 17.379

hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/07/2014.

Fabricado por:

Sandoz Ilac ve Ticaret A.S.

Gebze – Turquia

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira



hemifumarato de quetiapina – 25mg, 100mg e 200mg – comprimido revestido – VPS05

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2013	0569062/13-5	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/07/2013	0569062/13-5	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/07/2013	Versão inicial	VPS01	25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos
11/11/2013	0949531/13-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/11/2013	0949531/13-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/11/2013	Inclusão de informações de segurança no item Advertências e Precauções	VPS02	25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos
06/06/2014	0465408141	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/06/2014	0465408141	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/06/2014	III) DIZERES LEGAIS	VPS03	25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos
16/06/2014	0478376140	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/06/2014	0478376140	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/06/2014	III) DIZERES LEGAIS	VPS04	25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos
15/10/2014	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/10/2014	---	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/10/2014	Características Farmacológicas; Advertências e Precauções; Interações Medicamentosas; Reações Adversas; Superdose	VPS05	25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos