

hemifumarato de quetiapina
Accord Farmacêutica Ltda
Comprimido Revestido de Liberação Prolongada
50 mg, 200 mg e 300 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**hemifumarato de quetiapina****Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 50 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 200 mg em embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300 mg em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 57,58 mg*

(*equivalente a 50 mg de quetiapina)

Excipientesq.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, cloreto de sódio, povidona, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 230,30 mg*

(*equivalente a 200 mg de quetiapina)

Excipientesq.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, cloreto de sódio, povidona, talco, estearato de magnésio e Opadry Yellow (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo).

Cada comprimido revestido de 300 mg contém:

hemifumarato de quetiapina 345,45 mg*

(*equivalente a 300 mg de quetiapina)

Excipientesq.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, cloreto de sódio, povidona, talco, estearato de magnésio e Opadry Yellow (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo).

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hemifumarato de quetiapina é indicado para:

- Tratamento da esquizofrenia;
- Como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania e de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar;
 - O alívio dos sintomas do transtorno depressivo maior, em terapia adjuvante com outro antidepressivo, quando outros medicamentos antidepressivos tenham falhado. Embora não haja evidência de que a eficácia de hemifumarato de quetiapina isoladamente seja superior a outros antidepressivos, quando usado em terapia adjuvante, ele oferece uma opção de tratamento para pacientes que não responderam a tratamentos antidepressivos anteriores. Antes de iniciar o tratamento os médicos devem considerar o perfil de segurança de hemifumarato de quetiapina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A eficácia do hemifumarato de quetiapina no tratamento da esquizofrenia foi demonstrada em um estudo clínico placebo-controlado de 6 semanas em pacientes que preencheram os critérios DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais) para esquizofrenia.

A variável primária de resultado no estudo clínico placebo-controlado foi a mudança do basal para avaliação final na escala total da PANSS (Escala de Síndrome Positiva e Negativa). Hemifumarato de quetiapina 400 mg/dia, 600 mg/dia e 800 mg/dia foi associado a uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas psicóticos em comparação com o placebo. O efeito das doses de 600 mg e 800 mg foi maior do que o da dose de 400 mg (Kahn R *et al.* Biological Psychiatry 2007; 61 (8 Suppl S):262S, Abs 845).

Em um estudo de longo prazo em pacientes com esquizofrenia estável mantidos com hemifumarato de quetiapina por 16 semanas, o hemifumarato de quetiapina foi mais efetivo que o placebo na prevenção da recidiva. O risco estimado de recidiva após 6 meses de tratamento foi de 14,3% para o grupo de tratamento com hemifumarato de quetiapina comparado com 68,2% para o placebo. A dose média foi de 669 mg (Peuskens J *et al.* European Psychiatry (Paris) 2007; 22 (Suppl 1): S132, P107).

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

Em um estudo clínico, hemifumarato de quetiapina demonstrou ser efetivo como monoterapia na redução dos sintomas de mania em pacientes com mania bipolar em doses entre 400 e 800 mg/dia. O efeito de hemifumarato de quetiapina foi significativo no dia 4 e foi mantido até o final do estudo (semana 3).

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 dose mediana de hemifumarato de quetiapina na média da última semana nos respondedores foi de aproximadamente 600 mg/dia e aproximadamente 85% dos respondedores estavam dentro da faixa de doses 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 um estudo clínico que incluiu pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com e sem ciclagem rápida, hemifumarato de quetiapina demonstrou ser efetivo em pacientes com depressão bipolar nas doses de 300 mg/dia. 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 do estudo (semana 8).

Em dois estudos clínicos que incluíram pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com e 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 observado benefício adicional com a dose de 600 mg durante tratamento de curto prazo.

Em ambos os estudos, hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo na redução da escala total MADRS. 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. Para o grupo de dose 300 mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo na redução de pensamentos suicidas medidos pelo item 10 da MADRS e 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 dois estudos clínicos de depressão bipolar com hemifumarato de quetiapina em adultos. 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 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.

Episódios de depressão maior em Transtorno Depressivo Maior (MDD) como terapia adjuvante

Nos estudos clínicos, hemifumarato de quetiapina demonstrou ser eficaz como terapia adjuvante para o tratamento de pacientes que preencheram os critérios DSM-IV para transtorno depressivo maior.

Dois estudos de curta duração (6 semanas), incluíram 919 pacientes que já tinham apresentado uma resposta inadequada a pelo menos um antidepressivo e com uma pontuação média total de HAM-D de 24 na inclusão.

Hemifumarato de quetiapina, em doses de 150 mg e 300 mg, administrado como tratamento adjuvante à terapia antidepressiva em curso, demonstrou superioridade sobre o tratamento antidepressivo em monoterapia na redução dos sintomas depressivos medidos pela melhora da pontuação total (MADRS). Foi observada melhora estatisticamente significativa dos sintomas do transtorno depressivo maior, medidos pela pontuação total da escala de MADRS na semana 1. Hemifumarato de quetiapina também demonstrou melhorar os sintomas de ansiedade medidos pela pontuação total da HAM-A.

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

Em estudos clínicos placebo-controlados de curta duração 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, 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 < 18 anos de idade com depressão bipolar.

Nos estudos de pacientes com transtorno depressivo maior, a incidência de comportamentos suicidas foi de 2,1% (3/144) para quetiapina e 1,3% (1/75) para o placebo em pacientes com idades entre 18 e 24 anos e de 0,6% (11/1798) para a quetiapina e 0,7% (7/1054) para o placebo em pacientes \geq 25 anos de idade. Não existem estudos conduzidos em pacientes < 18 anos de idade, com transtorno depressivo maior.

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).

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 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina 5HT1A, enquanto a norquetiapina tem alta afinidade por ambos. A inibição do NET e a ação agonista parcial do receptor 5HT1A 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 ou nenhuma afinidade pelos receptores muscarínicos, enquanto 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 de causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização após administração aguda e crônica.

Propriedades Farmacocinéticas

- Geral

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

Aproximadamente 83% da quetiapina se liga a proteínas plasmáticas. No estado de equilíbrio o pico de concentração molar do metabólito ativo norquetiapina é 35% do observado para a quetiapina. As farmacocinéticas da quetiapina e da norquetiapina são lineares dentro da faixa de doses aprovadas. A cinética da quetiapina não difere entre homens e mulheres.

Hemifumarato de quetiapina atinge o seu pico de concentração plasmática em aproximadamente 6 horas após a administração ($T_{máx}$). Hemifumarato de quetiapina exibe uma farmacocinética proporcional à dose para doses de até 800 mg administradas em dose única diária. A meia-vida de eliminação de quetiapina e da norquetiapina são aproximadamente 7 e 12 horas, respectivamente.

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.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na depuração oral aparente (Cl/F) e na exposição da quetiapina entre indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar.

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.

- Metabolismo

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.

Em um estudo que examinou os efeitos de alimentos sobre a biodisponibilidade da quetiapina, uma dieta rica em gorduras causou aumento significativo da $C_{máx}$ e da AUC, de 44% para 52% e de 20% para 22%, respectivamente, para os comprimidos de 50 mg e 300 mg. Em comparação, uma dieta leve não teve efeito significativo sobre a $C_{máx}$ ou a AUC da quetiapina. Este aumento da exposição não é clinicamente significativo, portanto, hemifumarato de quetiapina pode ser tomado com ou sem alimentos.

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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

A pigmentação de uma série de tecidos, particularmente a tireoide, 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 de 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

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. Como a melhora clínica pode não ocorrer nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que a melhora ocorra. A experiência clínica demonstra que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros estágios da recuperação.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Outros transtornos psiquiátricos para os quais a quetiapina é prescrita também podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida. Além disso, essas condições podem ser associadas a episódios de depressão maior. As mesmas precauções observadas no tratamento de pacientes com episódios de depressão maior devem ser tomadas durante o tratamento de pacientes com outros transtornos psiquiátricos.

Pacientes com histórico de comportamento suicida ou aqueles que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentar altos riscos para 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 Resultados de Eficácia).

Neutropenia e agranulocitose

Neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) sem infecção foi raramente relatada nos estudos clínicos monoterápicos de curto prazo placebo controlados 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 em alguns pacientes. Alterações nesses parâmetros devem ser clinicamente controladas.

.

Doenças concomitantes

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Hemifumarato de quetiapina deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão. A 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 foram 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.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

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 clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar e transtorno depressivo maior, 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

Um complexo de sintomas potencialmente fatal, por vezes referido como SNM – Síndrome Neuroléptica Maligna tem sido relatada em associação com a administração de fármacos antipsicóticos, incluindo quetiapina. Casos raros de SNM já foram relatados com quetiapina. As manifestações clínicas da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autônoma (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir aumento da creatina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

A avaliação diagnóstica dos pacientes com esta síndrome é complicada. Para chegar a um diagnóstico, é importante excluir os casos em que quadro clínico inclua tanto doença médica grave (por exemplo, pneumonia, infecção sistêmica, etc.) e não tratada ou sinais e sintomas extrapiramidais (EPS) inadequadamente tratados. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem a toxicidade centro anticolinérgico, insolação, febre medicamentosa e patologia primária do Sistema Nervoso Central (SNC).

A gestão do SNM deve incluir: 1) interrupção imediata dos fármacos antipsicóticos e outros medicamentos não essenciais para a terapia concomitante; 2) tratamento sintomático intensivo e acompanhamento médico; e 3) o tratamento de quaisquer problemas médicos sérios concomitantes para os quais estão disponíveis tratamentos específicos. Não existe um acordo geral sobre os regimes de tratamento farmacológicos específicos para SNM.

Se um paciente requerer tratamento com droga antipsicótica após recuperação de SNM, a reintrodução da terapia medicamentosa deve ser cuidadosamente considerada. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado quando o reaparecimento de SNM for relatado.

Discinesia tardia

Uma síndrome de movimentos discinéticos involuntários potencialmente irreversível pode se desenvolver em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos, incluindo quetiapina. Embora a prevalência da síndrome pareça ser maior entre

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

idosos, especialmente mulheres idosas, não é possível confiar em estimativas de prevalência para prever, no início do tratamento antipsicótico, quais pacientes são propensos a desenvolver a síndrome. É desconhecido, se medicamentos antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia.

Acredita-se que o risco de desenvolver discinesia tardia e a probabilidade de que ele se torne irreversível aumentam à medida que a duração do tratamento e da dose cumulativa total de medicamentos antipsicóticos administrados ao paciente aumenta. No entanto, a síndrome pode se desenvolver, embora muito menos frequente, após períodos de tratamento relativamente curtos em doses baixas ou podem mesmo surgir, após a interrupção do tratamento.

Não há nenhum tratamento conhecido para casos estabelecidos de discinesia tardia, embora a síndrome possa diminuir, parcial ou totalmente, se o tratamento antipsicótico for retirado. O tratamento antipsicótico, em si, no entanto, pode suprimir (ou parcialmente suprimir) os sinais e sintomas da síndrome e, assim, pode mascarar o processo subjacente. O efeito que a supressão sintomática tem sobre o efeito de longo prazo da síndrome é desconhecido.

Tendo em conta estas considerações, hemifumarato de quetiapina deve ser prescrito de maneira a minimizar uma possível ocorrência de discinesia tardia. O tratamento crônico de antipsicótico geralmente deve ser reservado para pacientes que parecem sofrer de uma doença crônica que (1) responde a antipsicóticos, e (2), para quem os tratamentos alternativos, igualmente eficazes, mas potencialmente menos prejudiciais não estão disponíveis ou adequados. Deve-se buscar a menor dose e a duração mais curta de tratamento que produza uma resposta clínica satisfatória em pacientes que necessitam de tratamento crônico. A necessidade de tratamento contínuo deve ser reavaliada periodicamente.

Se os sinais e sintomas de discinesia tardia se apresentarem em um paciente em tratamento com hemifumarato de quetiapina, a descontinuação do medicamento deve ser considerada. No entanto, alguns pacientes podem necessitar do tratamento com hemifumarato de quetiapina, apesar da presença da síndrome.

Convulsões

Durante os ensaios clínicos, convulsões ocorreram em 0,5% (20/3490) dos pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina em comparação com 0,2% (2/954) no grupo placebo e 0,7% (4/527) no grupo controle com medicamento ativo.

Tal como acontece com outros antipsicóticos, hemifumarato de quetiapina deve ser usado com precaução em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que potencialmente diminuam o limiar convulsivo, por exemplo, Alzheimer. As condições que diminuem o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes na população de 65 anos ou mais.

Prolongamento do intervalo QT

Em estudos clínicos, a quetiapina não foi associada ao 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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Cardiomiopatias e miocardites foram reportadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, 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.

Reações Adversas Cutâneas Graves

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnsons (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), e reações ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) são reações adversas potencialmente fatais que foram reportadas durante a exposição à quetiapina. SCARs normalmente são apresentadas como uma combinação dos seguintes sintomas: erupção cutânea extensa ou dermatite esfoliativa, febre, linfadenopatia e possível eosinofilia. Descontinue o uso de quetiapina caso ocorram Reações Adversas Cutâneas Graves.

Descontinuação

Sintomas de abstinência por descontinuação aguda como insônia, náusea e vômito foram 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).

Uso indevido e abuso

Casos de uso indevido e abuso têm sido reportados. É necessário cuidado ao prescrever quetiapina para pacientes com histórico de abuso de drogas ou álcool.

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 quetiapina é utilizada nas doses recomendadas, concomitantemente a outras medicações com efeito anticolinérgico e quando estabelecida uma superdose.

A quetiapina deve ser utilizada com cautela por pacientes recebendo medicamentos que apresentam efeitos anti-colinérgicos (muscarínicos).

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).

Pacientes idosos com demência

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

Interações

Ver também item Interações Medicamentosas.

O uso concomitante da 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,

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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.

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 quetiapina durante a gestação humana não foram estabelecidas. Foram relatados sintomas de abstinência neonatal após algumas gravidezes durante as 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 (125,72 mg/comprimido de 50 mg; 52,87 mg/comprimido de 200 mg; 49,31 mg/comprimido de 300 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 causarem desequilíbrio eletrolítico ou por aumentar o intervalo QT deve ser feito com cautela (ver item Advertências e Precauções).

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 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 coadministração com os antipsicóticos risperidona ou haloperidol. Entretanto, a coadministração de quetiapina com tioridazina causou elevação da depuração 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 coadministração 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 alguns pacientes. Como consequência desta interação, diminuição da

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

concentração plasmática de quetiapina pode ocorrer e, conseqüentemente, um aumento da dose de hemifumarato de quetiapina deve ser considerado em cada paciente, dependendo da resposta clínica. A segurança de doses acima de 800 mg/dia não foi estabelecida nos estudos clínicos.

Tratamentos contínuos em altas doses devem ser considerados somente como resultado de avaliações cuidadosas do risco/benefício para cada paciente. A coadministração de hemifumarato de quetiapina e outro indutor de enzima microsossomal, fenitoína, também causou aumentos da 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 coadministração com cimetidina, um conhecido inibidor da enzima P450. A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada após coadministração 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 administrada antes e durante o tratamento com cetoconazol, a coadministração do cetoconazol resultou em aumento da $C_{máx}$ e da AUC médias 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 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 resultados questionáveis sejam confirmados por técnica cromatográfica apropriada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Hemifumarato de quetiapina 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 50 mg: comprimido revestido com película, em formato de cápsula, biconvexo, de coloração pêssego, inscrito com “AB1” de um lado e plano no outro.
- Hemifumarato de quetiapina 200 mg: comprimido revestido com película, em formato de cápsula, biconvexo, de coloração amarela, inscrito com “FV3” de um lado e plano no outro.
- Hemifumarato de quetiapina 300 mg: comprimido revestido com película, em formato de cápsula, biconvexo, de coloração amarelo clara, inscrito com “FV4” de um lado e plano no outro.

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

Hemifumarato de quetiapina deve ser administrado em dose única diária, por via oral, com ou sem alimentos.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Posologia

- Esquizofrenia

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg no dia 2 e até 800 mg após o dia 2.

A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Para a terapia de manutenção em esquizofrenia não é necessário ajuste de dose.

- Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg no dia 2 e até 800 mg após o dia 2.

A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

- Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

Hemifumarato de quetiapina deve ser administrado à noite, em dose única diária. Fumarato de quetiapina deve ser titulado como descrito a seguir: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). 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 300 mg e 600 mg, entretanto, não foram vistos benefícios adicionais no grupo de 600 mg durante tratamento de curto prazo (ver itens Reações Adversas e Resultados de Eficácia).

- Como adjuvante no tratamento de episódios de depressão maior em Transtorno Depressivo Maior (MDD)

Hemifumarato de quetiapina deve ser administrado à noite. A dose diária no início do tratamento é de 50 mg nos dias 1 e 2, e 150 mg nos dias 3 e 4. O efeito antidepressivo foi observado nas doses de 150 e 300 mg/dia em estudos em adjuvância de curta duração (com amitríptilina, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina). Existe um risco aumentado de eventos adversos com doses maiores. Os médicos devem, portanto, garantir que a menor dose eficaz seja usada para o tratamento, começando com 50 mg/dia. A necessidade de aumentar a dose de 150 para 300 mg/dia deve ser baseada na avaliação individual do paciente.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de hemifumarato de quetiapina, deverá tomá-lo assim que se lembrar.

Deve tomar a próxima dose no horário habitual e não deve tomar dose dobrada.

Idosos: assim como com outros antipsicóticos, hemifumarato de quetiapina deve ser usado com cautela no paciente idoso, 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. A depuração plasmática média de quetiapina foi reduzida em 30% a 50% em pacientes idosos quando comparada a pacientes jovens. Pacientes idosos devem iniciar o

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

Em pacientes idosos com episódios de depressão maior a administração deve iniciar com 50 mg/dia nos dias 1 a 3, aumentando para 100 mg/dia no dia 4 e 150 mg/dia no dia 8. A menor dose efetiva, a partir de 50 mg/dia deve ser usada. Com base na avaliação individual do paciente, se for necessário aumentar a dose para 300 mg/dia, isso não deve ser antes do dia 22 do tratamento.

Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia de hemifumarato de quetiapina não foram estabelecidas para crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade).

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose.

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 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum (≥10%)	Alterações gastrointestinais	Boca seca
	Alterações gerais e do local de Administração	Sintomas de abstinência por descontinuação ^{a,j}
	Investigações	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
	Alterações do sistema nervoso	Tontura ^{a,c,q} ; Sonolência ^{b,q} ; Sintomas extrapiramidais ^{a,x}
Comum (≥1% - < 10%)	Alterações do sangue e sistema linfático	Leucopenia ^{a,x}
	Alterações cardíacas	Taquicardia ^{a,c} ; Palpitações ^t
	Alterações visuais	Visão borrada
	Alterações gastrointestinais	Constipação; Dispepsia; Vômito ^v

	Alterações gerais e do local de administração	Astenia leve; Edema periférico; Irritabilidade; Pirexia
	Investigações	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 ^l ; Diminuição do T4 livre ^u ; Diminuição do T3 total ^l ; Aumento do TSH ^u
	Alterações do sistema nervoso	Disartria
	Alterações do metabolismo e Nutrição	Aumento do apetite
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia ^t
	Alterações vasculares	Hipotensão ortostática ^{a, c, q}
	Alterações psiquiátricas	Sonhos anormais e pesadelos
Incomum (≥0,1% - < 1%)	Alterações cardíacas	Bradycardia ^v
	Alterações gastrointestinais	Disfagia ^{a, 1}
	Alterações do sistema imune	Hipersensibilidade
	Investigações	Elevações da aspartato aminotransferase sérica (AST) ^d ; Diminuição da contagem de plaquetas ⁿ ; Diminuição do T3 livre ^u
	Alterações do sistema nervoso	Convulsão ^a ; Síndrome das pernas inquietas; Discinesia tardiaa; Síncopa ^{a, c, q}
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite
	Alterações renais e urinárias	Retenção urinária
Rara (≥0,01% - < 0,1%)	Alterações gerais e do local de administração	Síndrome neuroléptica maligna ^a ; Hipotermia
	Distúrbios hepatobiliares	Hepatite (com ou sem icterícia)
	Investigações	Elevação dos níveis de creatino fosfoquinase no sangue ^m ; Agranulocitose ^z
	Alterações psiquiátricas	Sonambulismo e outros eventos relacionados
	Alterações do sistema reprodutor e mamas	Priapismo; Galactorreia
	Alterações gastrointestinais	Obstrução intestinal / Íleo

Muito rara (<0,01%)	Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas ^f
Desconhecida	Distúrbios gerais e condições do local de administração Distúrbios cutâneos e subcutâneos Distúrbios gastrointestinais	Abstinência neonatal ^{AA} Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) Bezoar ^{ab}

^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 a 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 curto prazo 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 abstinência por 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 $\leq 100 \times 10^9/L$ em pelo menos uma ocasião.

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

^p Ver texto descrito a seguir.

^q Pode levar a quedas.

^r HDL colesterol: <40 mg/dL em homens; <50 mg/dL em mulheres a qualquer momento.

^s Ocorreu diminuição de hemoglobina para ≤ 13 g/dL em homens e ≤ 12 g/dL em mulheres em pelo menos uma ocasião em 11% dos pacientes tomando quetiapina em todos os estudos, incluindo 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 frequentemente ocorreram em um cenário de taquicardia, tontura, hipotensão ortostática e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.

^u Com base nas alterações dos valores basais normais para potencial e clinicamente importantes a qualquer tempo pós-basal em todos os estudos. Alterações no T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidos como $<0,8 \times LLN$ (pmol/L) e alteração no TSH é > 5 mUI/L a qualquer tempo.

^v Baseado no aumento da incidência 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 ($<0.5 \times 10^9/L$) e infecções durante todos os estudos clínicos da quetiapina.

^{aa} Ver item Advertências e precauções.

^{ab} Reação adversa observada apenas em casos de superdose. Vide seção 10. Superdose."

Sintomas extrapiramidais

Os seguintes estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada) incluem o tratamento com hemifumarato de quetiapina e 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 quetiapina e 8% para o placebo; mania bipolar: 11,2% para quetiapina e 11,4%

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

para o placebo). Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência agregada de EPS foi de 8,9% para 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, transtornos afetivos bipolares e transtorno depressivo maior, 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 associada com a reversão dos efeitos sobre T4 total e livre, independentemente da duração do tratamento. Em oito pacientes, onde foi medida a TBG (tireoglobulinas), os níveis de TBG não foram alterados.

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, Lipídeos), cálculos biliares e o consumo de álcool.

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. 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.

Outros possíveis eventos

Outros possíveis eventos foram observados em ensaios clínicos com hemifumarato de quetiapina; porém, uma relação causal não foi estabelecida: agitação, ansiedade, faringite, prurido, dor abdominal, hipotensão postural, dor nas costas, febre, gastroenterite, hipertonia, espasmos, depressão, ambliopia, distúrbio da fala, hipotensão, corpo pesado, hipertensão, falta de coordenação, pensamentos anormais, ataxia, sinusite, sudorese, infecção do trato urinário, fadiga, letargia, congestão nasal, artralgia, parestesia, tosse, hipersonia, congestão nasal, doença do refluxo gastroesofágico, dor nas extremidades,

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

perturbações do equilíbrio, hipoestesia, parkinsonismo, anorexia, abscesso no dente, epistaxe, agressão, rigidez musculoesquelética, superdosagem accidental, acne, palidez, desconforto no estômago, dor de ouvido, parestesia e sede.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a comercialização de hemifumarato de quetiapina. Como estas reações são relatadas voluntariamente por população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

As reações adversas relatadas desde a introdução no mercado, que foram temporalmente relacionados à terapia com quetiapina, incluem: reação anafilática, cardiomiopatia, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (HID), hiponatremia, miocardite, enurese noturna, pancreatite, amnésia retrógrada, rabdomiólise, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), e necrólise epidérmica tóxica (NET).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, foi relatada sobrevida em superdoses agudas 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 superdosagem de 13,6 g de quetiapina sozinha.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados casos raros de superdosagem 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 superdosagem (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, hipotensão e efeitos anticolinérgicos.

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.

A superdose de hemifumarato de quetiapina pode levar à formação de bezoar gástrico, e neste caso, é recomendado um método diagnóstico por imagem apropriado para orientar o correto tratamento ao paciente. A lavagem gástrica de rotina pode

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

não ser efetiva na remoção do bezoar, devido à consistência viscosa da massa formada. A remoção do bezoar medicamentoso através de procedimento endoscópico foi realizada em vários casos com sucesso.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0079

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot no. 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/08/2019.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A 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 expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/05/2020	-	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/12/2019	057720/18-1	11212 – GENÉRICO/SIMILAR – Aditamento para a CRMEC de bula, rotulagem e nome comercial.	-	- Todos os itens de bula - Adequação ao ofício nº604/2018	VP e VPS	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 300 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30