

hemifumarato de quetiapina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 25mg
Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimido revestido 100mg
Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimido revestido 200mg
Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMADE 18ANOS(vide indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25mg contém:
hemifumarato de quetiapina (equivalente a 25mg de quetiapina).....28,78mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, água de osmose reversa, álcool etílico, etilcelulose, copovidona, hipromelose/macrogl, corante oxidado de ferro amarelo, dióxido de titânio e dióxido de silício.

Cada comprimido revestido de 100mg contém:
hemifumarato de quetiapina (equivalente a 100mg de quetiapina).....115,13mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, água de osmose reversa, álcool etílico, etilcelulose, copovidona, hipromelose/macrogl, corante oxidado de ferro amarelo, dióxido de titânio e dióxido de silício.

Cada comprimido revestido de 200mg contém:
hemifumarato de quetiapina (equivalente a 200mg de quetiapina).....230,26mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, água de osmose reversa, álcool etílico, etilcelulose, copovidona, hipromelose/macrogl, dióxido de titânio e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 transto afetivo bipolar I (episódios de mania, misto e depressivos).

Em adolescentes (13 a 17 anos), hemifumarato de quetiapina é indicado para o tratamento da esquizofrenia. **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 o 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 tolerância com ensaio de placebo controlado (PET), que identificou que para a quetiapina, a ocupação dos receptores 5HT₁ e dos receptores de dopamina D₂ é mantida por até 12 horas (deFevri O, et al. Psychopharmacology 1998; 135: 119-26).

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

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

Monoterapia ou adjuvante no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: Em estudos clínicos, o 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 foi respondido (foi de aproximadamente 600mg/dia e aproximadamente 85% dos respondedores estão dentro da faixa de dose de 400 a 800mg/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 incluíam pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com ou sem cidaigem rígida, o hemifumarato de quetiapina demonstrou ser efetivo em pacientes com depressão bipolar nas doses de 300 e 600mg/dia, entretanto, não foi visto benefício adicional com doses de 600mg durante tratamento de curto prazo.

Nestes quatro estudos, o hemifumarato de quetiapina foi superior ao placebo na redução da escala total MADRS (Escala do Montgomery-Åsberg para Depressão). O efeito antidepressivo do 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 600mg 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 300mg e 600mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo na redução de pensamentos suicidas medido pelo tem 17-Item MADRS e em 2 dos 4 estudos, para o grupo de dose 300mg, foi observada melhora da qualidade de vida e da satisfação relatada para várias áreas funcionais, medidas usando o Questionário de Satisfação x Qualidade de Vida (Q-LES-QSFR).

A manutenção da eficácia antidepressiva foi estabelecida em adultos em dois estudos clínicos de depressão bipolar com hemifumarato de quetiapina. Esses estudos incluíam 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, o 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 300mg e em 55% com dose de 600mg.

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 incluíam 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 507mg/dia) em combinação com estabilizador de humor (lítio ou valproato) ou outros receberam placebo em combinação com estabilizador de humor (lítio ou valproato) por até 104 semanas.

No desfecho primário em cada estudo, o 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 de tempo até a recorrência de qualquer evento de humor foi de 220 dias para pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina e de 273 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 depressivo, 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 (300mg a 800mg/dia, dose média de 546mg/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 (mania, depressivo ou misto), em pacientes com transtorno bipolar I. O tempo 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 (37/848). 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 ≥ 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 (6/996) como para o placebo (6/503) em pacientes ≥ 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 (10/1616) como para o placebo (1/622) em pacientes ≥ 25 anos de idade. Não existem estudos conduzidos em pacientes com idade < 18 anos com depressão bipolar.

Catartatos/opacidade do cristalino: Em um estudo clínico para avaliar o potencial do hemifumarato de quetiapina versus risperidona de causar catartas no tratamento de longo prazo de pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, hemifumarato de quetiapina em doses de 200-800mg/dia foi menos inferior para a taxa de eventos em 2 anos de aumento do grau de opacidade do cristalino (opacidade 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 8mg/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 400mg/dia (n= 73), hemifumarato de quetiapina 800mg/dia (n= 74) ou placebo (n= 75). A medicação do estudo foi iniciada com 50mg/dia no dia 2 aumentou para 100mg/dia. Posteriormente, a dose foi titulada para uma dose alvo de 400 ou 800mg com aumento de 100mg/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 YMRS. Os resultados do estudo demonstraram a eficácia de o hemifumarato de quetiapina 400mg/dia e 800mg/dia em comparação ao placebo. A maior eficácia da dose de 800mg em comparação com a dose de 400mg 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 que foi demonstrada em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado de três semanas. 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 400mg/dia (n= 95), hemifumarato de quetiapina 600mg/dia (n= 98) ou placebo (n= 91).

A medicação do estudo foi iniciada com 50mg/dia no dia 2 aumentou para 100mg/dia. Posteriormente, a dose foi titulada para uma dose alvo de 400 ou 600mg com aumento de 100mg/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 YMRS. Os resultados do estudo demonstraram a eficácia superior de hemifumarato de quetiapina 400mg/dia e 600mg/dia em comparação ao placebo. A maior eficácia da dose de 600mg em comparação com a dose de 400mg não foi estabelecida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e seus metabólitos atuam no plasma humano, a norquetiapina, interagem com ampla gama de receptores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina exibem afinidade pelos receptores de serotonina (5HT₁) e pelos receptores de dopamina D₂ e D₃ no cérebro. Acredita-se que esta combinação de afinidade ao receptor com alta seletividade para receptores 5HT₁ em relação ao receptor de dopamina D₂ é o que contribui para as propriedades antipsicóticas clínicas e reduzir a susceptibilidade aos efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) da quetiapina em comparação com os antipsicóticos típicos. A quetiapina não possui afinidade pelo transportador de noradrenalina (NET) e tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina 5HT₂, enquanto a norquetiapina tem alta afinidade por ambos. A inibição do NET e a ação agonista parcial do receptor 5HT₁ pela norquetiapina podem contribuir para a eficácia terapêutica do hemifumarato de quetiapina como um antidepressivo.

A quetiapina também possui baixa afinidade pelos receptores muscarínicos, enquanto que a norquetiapina tem afinidade moderada à alta por vários subtipos dos receptores muscarínicos, o que pode elucidar 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 catálpsia 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-estriais A9 que controlam dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe uma susceptibilidade 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 85% 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. 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 30mL/min/1,73m²), nas 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 não constituindo menos de 5% do material inalando relacionado ao fígado 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 vivo 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 de CYP 6 é observada apenas em concentrações aproximadamente 5 a 50 vezes maiores que as observadas na faixa de dose eficaz usual de 300 a 800mg/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 estudo de farmacocinética da quetiapina em crianças e adolescentes foi semelhante à de adultos, 45% e 31%, respectivamente. No entanto quando ajustadas para o peso corporal, a AUC e a C_{ss} 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

-Dados de toxicidade aguda: A quetiapina tem baixa toxicidade aguda. Os resultados encontrados em camundongos e ratos após administração oral (500mg/kg) ou intraperitoneal (100mg/kg) foram típicos de um agente neurológico efetivo e incluíam decréscimo da atividade motora, ptose, perda do reflexo para coadunar a postura, fluido no redor da boca e convulsões.

-Estudos de toxicidade de dose 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).

Alipiperacetilamina, 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. Hiperplasia 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.

Catartas triangulares posteriores observadas em cachorros após 6 meses de tratamento em doses de 100mg/kg/dia foram consistentes com a inibição da biossíntese de colesterol no intestino. Não foi observada catartas em macacos *Chrysomys* recebendo até 225mg/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 cardiotoxicidade: No estudo em ratos (doses de 0, 20, 75 e 250mg/kg/dia), a incidência de arritmias cardíacas com hemifumarato de quetiapina deve ser usada 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 história 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.

Diálise: Diálise (ver item "Respostas Adversas") e aspiração não são 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.

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.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Se os sinais e sintomas de discinesia tardia em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência de EPS não foi diferente do placebo em uma taxa de dose 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, a

Em medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS/ CONTRAINDICAÇÕES

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. 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 apresentam 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 (<1,5 X 10⁹/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 (n=) 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 X 10⁹/L. Esses pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de infecção e contagem de neutrófilos em pacientes de risco de sepsis.

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 deve ser tratada 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 "Respostas Adversas").

A quetiapina causa apenas catálpsia leve em doses eficazes de bloqueio do HDL, foram observados nos estudos clínicos com quetiapina (ver item "Respostas Adversas"). Múltiplos no perfil lipídico devem ser clinicamente controladas. **Fatores Metabólicos:** Em alguns pacientes observados nos estudos clínicos o agravamento de mais de um dos fatores metabólicos de peso, glicemia e lipídios. Alterações nesses parâmetros devem ser clinicamente controladas. **Doenças concomitantes:** 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 história 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. **Diálise:** Diálise (ver item "Respostas Adversas") e aspiração não são 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.

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.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Se os sinais e sintomas de discinesia tardia em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência de EPS não foi diferente do placebo em uma taxa de dose 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, a

incidência de EPS foi maior em pacientes tratados com quetiapina do que nos pacientes tratados com placebo (ver item "Respostas Adversas" para taxas de EPS observadas em todas as indicações e idades).

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 hemifumarato de quetiapina. Casos raros de SNM já foram relatados com hemifumarato de quetiapina. As manifestações clínicas da SNM são hiperreflexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulsos ou pressão arterial irregular, taquicardia, diátese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir aumento da creatina fosfoginase, mioglobinúria (rhabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

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 de centro anticolinérgico, insolação, fôbre 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 sérios concomitantes para os quais está disponível tratamento específico. 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 reaprecimento de SNM for relatado.

Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de quetiapina e outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (IRSS), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal.

Se o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se uma observação cuidadosa dos pacientes, principalmente durante o início do tratamento e o aumento da

incluindo crescimento, maturação e desenvolvimento comportamental, não estão disponíveis para crianças e adolescentes (10a 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 amenorreia, galactoreia e ginecomastia.

Pacientes idosos com demência: O hemifarmato 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 requeriam um maior alerta mental. Portanto, pacientes devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que a suscetibilidade individual seja conhecida.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaio ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas e lesões.

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.

Assegurar a eficácia de hemifarmato de quetiapina durante a gestação humana não foram estabelecidas. Foram relatados sintomas de abstinência neonatal após algumas gravídes durante as quais a quetiapina foi usada. Portanto, hemifarmato de quetiapina não deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificam 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.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Comprimido revestido 25mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Comprimido revestido 100mg:

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido aos efeitos primários da quetiapina sobre o SNC, hemifarmato de quetiapina deve ser usado com cuidado em combinação com outros fármacos de ação central 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").

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

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada de forma significativa após a coadministração com os antipsicóticos risperidona ou haloperidol. Entretanto, a coadministração de hemifarmato de quetiapina com tiordiazina causou elevação do clearance da quetiapina.

A quetiapina não induziu os sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo da antipirina. Entretanto, em um estudo de equilíbrio de longo prazo 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 à 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 hemifarmato de quetiapina deve ser considerado em cada paciente, dependendo da resposta clínica. Deve-se notar que a dose máxima diária recomendada de hemifarmato de

quetiapina é 600 a 800mg/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 coadministração de hemifarmato de quetiapina e outro indutor de enzima microsomal, fenitoína, também causou aumento na depuração da quetiapina.

Doses elevadas de hemifarmato de quetiapina podem ser necessárias para manter o controle dos sintomas psíquicos em pacientes que estejam recebendo concomitantemente hemifarmato de quetiapina e fenitoína ou outros indutores de enzimas hepáticas (por exemplo: barbitúricos, rifampicina, etc.). Pode ser necessária a redução de dose de hemifarmato de quetiapina se for 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 sados para avaliar a farmacocinética da quetiapina antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a coadministração do cetoconazol resultou em aumento na média de C_{max} e da AUC da quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição da depuração oral média de 84%. A meia-vida média de quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas, mas o T_{1/2} médio ficou inalterado. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dose de hemifarmato 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 imunossaios de varredura de resultado questionável sejam confirmados por técnica cromatográfica apropriada.

O hemifarmato de quetiapina deve ser usado com cautela em combinação com medicamentos serotoninérgicos, como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e inerepinefrina (IRSns) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é aumentada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido 25mg: Circular bicôncavo sem vinco de cor branca com revestimento de cor salmão.

Comprimido revestido 100mg: Circular bicôncavo sem vinco de cor branca com revestimento de cor amarelo.

Comprimido revestido 200mg: Circular bicôncavo sem vinco de cor branca com revestimento 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 hemifarmato de quetiapina deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos.

Esquizofrenia, Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: O hemifarmato de quetiapina deve ser administrado duas vezes ao dia. No entanto, hemifarmato 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: hemifarmato de quetiapina deve ser administrado duas vezes ao dia.

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

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

A segurança e eficácia de hemifarmato 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 50mg (dia 1), 100mg (dia 2), 200mg (dia 3) e 300mg (dia 4). Após o 4º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 a 450mg/dia. Entretanto, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de dose de 150 a 750mg/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 50mg (dia 1), 100mg (dia 2), 200mg (dia 3), 300mg (dia 4) e 400mg (dia 5). Após o 5º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa de dose considerada eficaz de 400 a 600mg/dia dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose podem ser em incrementos não maiores que 100mg/dia.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

A segurança e eficácia de hemifarmato 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 100mg (dia 1), 200mg (dia 2), 300mg (dia 3) e 400mg (dia 4). Outros ajustes de dose de até 800mg/dia no 6º dia não devem ser maiores que 200mg/dia. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, dentro do intervalo de dose de 200 a 800mg/dia. Adose usual efetiva está na faixa de dose de 400 a 800mg/dia.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

A eficácia antidepressiva foi demonstrada com hemifarmato de quetiapina com 300mg e 600mg, entretanto benefícios adicionais não foram observados no grupo 600mg 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 hemifarmato 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 hemifarmato 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 hemifarmato de quetiapina (administrado duas vezes ao dia totalizando 400 a 800mg/dia) como terapia de combinação a estabilizador de humor (lítio ou valproato).

Para tratamento de manutenção no transtorno bipolar em monoterapia

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

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

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

Ineficácia hepática: a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, hemifarmato 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 25mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 25 a 50mg até atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

Ineficácia renal: não é necessário ajuste de dose.

Idosos: assim como com outros antipsicóticos, hemifarmato de quetiapina deve ser usado com cautela em pacientes idosos, especialmente durante o período inicial.

Pode ser necessário ajustar a dose de hemifarmato 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 25mg/dia de hemifarmato de quetiapina, aumentando a dose diariamente em incrementos de 25 a 50mg 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 relacionadas 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	sintomas de abstinência por descontinuação ^{a,b}
	Investigações	elevações dos níveis de triglicérides séricos ^{a,b} ; elevações do colesterol total (predominantemente LDL e colesterol) ^{a,b} ; diminuição de HDL e colesterol ^{a,b} ; ganho de peso ^a ; diminuição da hemoglobina ^a .
	Alterações do sistema nervoso	tontura ^{a,b} ; sonolência ^{a,b} ; sintomas extrapiramidais ^{a,b} .
	Alterações do sangue e sistema linfático	leucopenia ^{a,b} .
	Alterações cardíacas	taquicardia ^{a,b} ; palpitações ^a .
	Alterações visuais	visão borrada.
	Alterações gastrointestinais	constipação; dispênia; vômito ^a .
	Alterações gerais	astenia leve; edema periférico; irritabilidade; prurido.
	Investigações	elevações das alaninas aminotransferasas séricas (ALT) ^{a,b} ; elevações nos níveis de gama GT ^a ; redução da contagem de neutrófilos ^{a,b} ; aumento de glicose no sangue para níveis hiperglicêmicos ^{a,b} ; elevações da proteína sérica ^a ; diminuição do T ₄ total ^a ; diminuição do T ₄ livre ^a ; diminuição do T ₃ total ^a ; aumento do TSH ^a .
Comum (≥1% - <10%)	Alterações do sistema nervoso	aumento do apetite.
	Alterações do metabolismo e nutrição	disfagia ^a .
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	hipotensão ortostática ^{a,b,c} .
	Alterações vasculares	sonos anormais e pesados.
	Alterações psiquiátricas	bradicardia ^a .
	Alterações cardíacas	disfagia ^a .
	Alterações gastrointestinais	hipersensibilidade.
	Alterações do sistema imune	elevações da aspartato aminotransferase sérica (AST) ^{a,b} .
	Investigações	disfunção da contagem de plaquetas ^a ; diminuição do T ₃ livre ^a .
	Alterações do sistema nervoso	convulsão ^a ; síndrome das pernas inquietas; discinesia tardia ^a ; síncope ^{a,b,c} ; estado confusional.
Rara (≥0,01% - <0,1%)	Alterações do sistema nervoso	ritmo.
	Alterações do sistema nervoso	retenção urinária.
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	doença neurológica maligna ^a ; hipotermia.
	Alterações renais e urinárias	hepatite (com ou sem icterícia).
	Alterações gerais	hepatite (com ou sem icterícia).
	Distúrbios hepatobiliares	elevação dos níveis de creatinina fosfoquinase no sangue ^a .
	Investigações	sonambulismo e outros eventos relacionados.
	Alterações psiquiátricas	
	Alterações psiquiátricas	
	Alterações psiquiátricas	

	Alterações do sistema reprodutor e mamas	priapismo; galactoreia.
	Alterações gastrointestinais	obstrução intestinal ^{a,b,c} .
	Alterações do sistema imune	reações anafiláticas ^a .
	Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo	rabdomiólise.
Muito raro (<0,01%)	Distúrbios gerais e condições do local de administração	abstinência neonatal ^{a,b} .
Desconhecida	Distúrbios cutâneos e subcutâneos	reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA); Eritema Multiforme (EM); vasculite cutânea.

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 ≥ 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 ≥ 3 x 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 alfa-1-adérgica, 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 ≥ 1,5 x 10⁹/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L foi de 1,9% em pacientes tratados com quetiapina em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo. A incidência ≥ 0,5 a < 1,0 x 10⁹/L foi de 0,2% em pacientes tratados com quetiapina e 0,2% em pacientes tratados com placebo. Em estudos clínicos conduzidos antes do adiamento ao protocolo para a descontinuação de pacientes com contagem de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L, devido ao tratamento, entre pacientes com contagem de neutrófilos basal ≥ 1,5 x 10⁹/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L foi de 0,21% em pacientes tratados com quetiapina e 0% em pacientes tratados com placebo.

h) Glicemia de jejum: ≥ 20mg/dL ou glicemia sem jejum ≥ 200mg/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: ≥ 200mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 150mg/dL (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.

l) Colesterol: ≥ 240mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 200mg/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 creatinina fosfoquinase no sangue não está associado à síndrome neurológica maligna.

n) Plaquetas: < 100 x 10⁹/L em pelo menos uma ocasião.

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

p) Ver texto descrito a seguir.

q) Pode levar a quedas.

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

s) Ocorreu diminuição de hemoglobina para ≥ 13g/dL em homens e ≤ 12g/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 ≤ 13g/dL em homens e ≤ 12g/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 T₃ total, T₃ livre, T₄ total e T₄ livre são definidas como < 0,8 x ULN (pmol/L) e mudança de TSH < 5 mU/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 ≥ 1 x 10⁹ 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 ≤ 3 x 10⁹ 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) 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.

aa) Ver item "Advertências e precauções".

Sintomas extrapiramidais

Os seguintes estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada) incluem o tratamento com hemifarmato 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 hemifarmato de quetiapina e 8% para o placebo; mania bipolar: 11,2% para hemifarmato de quetiapina e 11,4% para o placebo). Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência agregada de EPS foi de 8,9% para hemifarmato de quetiapina em comparação com 3,8% para o placebo, embora a incidência de eventos adversos individuais (ex.: acatisia, alterações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, injeção, contusão muscular involuntária, hiperventilidade 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 tireoideanos

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; T₃ livre: 0,7% para a quetiapina versus 0,1% para o placebo; T₄ 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 hipotireoidismo, potencial e clinicamente significativas no T₄ 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 em 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 outro estudo, onde foi medida a T₃GO, os níveis de T₃GO não foram alterados.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

As mesmas reações adversas em crianças e adolescentes 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 raro (< 0,1%)	Alterações no metabolismo e nutricional	Aumento do apetite
Investigações	Investigações	Elevações da prolactina sérica ^a ;
		Aumento na pressão arterial ^b
Alterações gastrointestinais		Vômito

Comum (≥1% - <10%)	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite
	Alterações do sistema nervoso	Síncope

(a) Níveis de prolactina (pacientes < 18 anos de idade): > 20ng/L em homens; > 30ng/L em mulheres a qualquer momento. Menos de 1% dos pacientes tiveram um aumento do nível de prolactina > 100ng/L.

(b) Baseado nos dados lineares clinicamente significativos (adaptados a partir dos critérios do National Institutes of Health) ou aumentos > 20mmHg para pressão arterial sistólica ou > 16mmHg para pressão arterial diastólica, a qualquer momento, em dois estudos agudos (quatro e seis semanas) em crianças e adolescentes.