

QUETIPIN® SO
(hemifumarato de quetiapina)

Pó para suspensão
12,5 mg/mL e 25 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

QUETIPIN® SO

hemifumarato de quetiapina

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco de 7,0 g de pó para suspensão oral de 12,5 mg/mL ou 25 mg/mL, acompanhada de 1 seringa dosadora de 10 mL com graduação de 1,0 mL, e 1 frasco de 60 mL do diluente.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS (vide indicações)

COMPOSIÇÃO

Cada 1mL da suspensão reconstituída da concentração de 12,5 mg, contém:

hemifumarato de quetiapina..... 14,39 mg
(Equivalente a 12,5 mg de quetiapina)

Cada 1mL da suspensão reconstituída da concentração de 25 mg, contém:

hemifumarato de quetiapina..... 28,78 mg
(Equivalente a 25,0 mg de quetiapina)

excipientes q.s.p..... 1 frasco

Excipientes: fosfato de sódio dibásico, celulose microcristalina, carmelose sódica, goma xantana, edetato dissódico dihidratado, butil-hidroxitolueno, sucralose, simeticona, dióxido de silício, aroma de laranja, aroma de baunilha.

Cada frasco de diluente 61,38 mL de Quetipin® SO 12,5mg e 25 mg contém:

excipientes: metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, propilenoglicol e fosfato de sódio dibásico, água para injetáveis
q.s.p..... 61,38 mL.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

Em crianças e adolescentes (10 a 17 anos), Quetipin® SO (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 tomografia com

emissão de pósitrons (PET), que identificou que para a quetiapina, a ocupação dos receptores 5HT2 e dos receptores de dopamina D2 é mantida por até 12 horas (Gefvert O. et al. Psychopharmacology 1998; 135: 119-26).

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

Esquizofrenia

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

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

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

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

Nestes quatro estudos, **hemifumarato de quetiapina** foi superior ao placebo na redução da escala total MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para Depressão). O efeito antidepressivo de **hemifumarato de quetiapina** foi significativo no dia 8 (semana 1) e foi mantido até o final dos estudos (semana 8). O tratamento com **hemifumarato de quetiapina** 300 ou 600 mg à noite reduziu os sintomas de depressão e de ansiedade em pacientes com depressão bipolar. Houve menos episódios de mania emergente do tratamento com cada uma das doses de **hemifumarato de quetiapina** do que com placebo. Em três dos quatro estudos, para os grupos de dose 300 mg e 600 mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo na redução de pensamentos suicidas medido pelo item 10 da MADRS e em 2 dos 3 estudos, para o grupo de dose 300 mg, foi observada melhora da qualidade de vida e da satisfação relatada para várias áreas funcionais, medidas usando o Questionário de Satisfação e Qualidade de Vida (Q-LES-Q (SF)).

A manutenção da eficácia antidepressiva foi estabelecida em adultos em dois estudos clínicos de depressão bipolar com **hemifumarato de quetiapina**. Esses estudos incluíram uma fase aguda placebo-controlada de 8 semanas seguida por uma fase contínua placebo-controlada de pelo menos 26 semanas e de até 52 semanas de duração. Os pacientes tinham que estar estáveis no término da fase aguda para serem randomizados para a fase contínua. Em ambos os estudos, **hemifumarato de quetiapina** foi superior ao placebo aumentando o tempo até a recorrência de qualquer evento de humor (depressão, misto ou de mania). A redução de risco dos estudos agrupados foi de 49%. O risco de um evento de humor para **hemifumarato de quetiapina** versus placebo foi reduzido em 41% com a dose de 300 mg e em 55% com a dose de 600 mg.

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

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

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

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

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

Monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno bipolar

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

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

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

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

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

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

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

Cataratas / opacidade do cristalino

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

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

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

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

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

- **Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar:** a eficácia de **hemifumarato de quetiapina** no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar em crianças e adolescentes foi demonstrada em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado de três semanas. Pacientes que preencheram o critério de diagnóstico DSM-IV para episódios de mania foram randomizados em um dos três grupos de tratamento: **hemifumarato de quetiapina** 400 mg/dia (n= 95), **hemifumarato de quetiapina** 600 mg/dia (n= 98) ou placebo (n= 91).

A medicação do estudo foi iniciada com 50 mg/dia e no Dia 2 aumentou para 100 mg/dia. Posteriormente, a dose foi titulada para uma dose alvo de 400 ou 600 mg com aumentos de 100 mg/dia, administrada duas ou três vezes ao dia. A variável primária de eficácia foi a mudança média a partir do basal no escore total da YMRS.

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

Estudo de biodisponibilidade relativa – Quetiapina Suspensão Oral

Nos estudos piloto de equivalência terapêutica de hemifumarato de quetiapina suspensão oral comparada à forma farmacêutica comprimidos revestidos de liberação imediata, os dados demonstraram biodisponibilidade comparável à do produto comparador, indicando que a eficácia do princípio ativo é reproduzível para a apresentação em questão.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e seu metabólito ativo no plasma humano, a norquetiapina, interagem com ampla gama de receptores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina exibem afinidade pelos receptores de serotonina (5HT₂) e pelos receptores de dopamina D₁ e D₂ no cérebro. Acredita-se que esta combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para receptores 5HT₂ em relação ao receptor de dopamina D₂ é o que

contribui para as propriedades antipsicóticas clínicas e reduz a suscetibilidade aos efeitos colaterais extrapiroamidais (EPS) da quetiapina em comparação com os antipsicóticos típicos. A quetiapina não possui afinidade pelo transportador de norepinefrina (NET) e tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina 5HT_{1A}, enquanto a norquetiapina tem alta afinidade por ambos. A inibição do NET e a ação agonista parcial do receptor 5HT_{1A} pela norquetiapina podem contribuir para a eficácia terapêutica do hemifumarato de quetiapina como um antidepressivo. A quetiapina e a norquetiapina têm também alta afinidade pelos receptores histamínicos e alfa1-adrenérgicos, e afinidade moderada pelos receptores alfa2-adrenérgicos. A quetiapina também possui baixa afinidade pelos receptores muscarínicos enquanto a norquetiapina tem afinidade moderada a 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 nigroestriatais A9 que contêm dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe uma suscetibilidade mínima a causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização após administração aguda e crônica.

Propriedades Farmacocinéticas

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

A biodisponibilidade da quetiapina não é afetada de forma significativa pela administração com alimentos. Aproximadamente 83% da quetiapina se liga a proteínas plasmáticas. No estado de equilíbrio, o pico de concentração molar do metabólito ativo norquetiapina é 35% do observado para a quetiapina. A meia-vida de eliminação da quetiapina e da norquetiapina são de aproximadamente 7 e 12 horas, respectivamente.

As farmacocinéticas da quetiapina e da norquetiapina são lineares através da faixa de dose aprovada. A cinética da quetiapina não difere entre homens e mulheres.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínica

- Estudos de toxicidade aguda

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

- Estudos de toxicidade de doses repetidas

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

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

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

Hipertrofia de células foliculares da 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 da tiroxina hepática.

- Estudos de reprodução

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

A quetiapina não apresentou efeitos teratogênicos.

- Estudos de mutagenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina)** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração por vias não recomendadas

Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) deve ser administrado somente por via oral e não deve ser administrado por vias não recomendadas.

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

A depressão está associada ao aumento de risco de ideação suicida, automutilação 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 apresentavam um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentar altos riscos de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Uma metanálise da FDA de estudos clínicos placebo-controlados com fármacos antidepressivos em aproximadamente 4400 crianças e adolescentes e 77000 pacientes adultos com transtornos psiquiátricos mostrou um aumento de risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em crianças, adolescentes e jovens com menos de 25 anos de idade. Esta metanálise não incluiu estudos envolvendo a quetiapina (ver item “Propriedades farmacocinéticas”).

Neutropenia e agranulocitose

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

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

Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia

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

Lipídeos

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

Fatores Metabólicos

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

Doenças concomitantes

O **hemifumarato de quetiapina** deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão. O **hemifumarato de quetiapina** pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose.

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

Disfagia

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

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)

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, 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 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 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, mioglobina (rabdomíolise) e insuficiência renal aguda.

A avaliação diagnóstica dos pacientes com esta síndrome é complicada. Para chegar a um diagnóstico, é importante excluir os casos associados com 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 farmacológico 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 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.

Prolongamento do intervalo QT

Em estudos clínicos, a quetiapina não foi associada a aumento persistente no intervalo QT absoluto. Entretanto, na experiência pós-comercialização houve casos relatados de prolongamento do intervalo QT com superdose (ver item “Superdose”). Assim como com outros antipsicóticos, a quetiapina deve ser prescrita com cautela a pacientes com distúrbios cardiovasculares ou histórico familiar de prolongamento de intervalo QT. A quetiapina também deve ser prescrita com cautela tanto com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QT como em concomitância com neurolepticos, 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, hipocalêmia ou hipomagnesemia (ver item “Interações Medicamentosas”).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Cardiomiopatias e Miocardites

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 (RACs), incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Pustulose Exantemática Localizada Aguda (PELA), Eritema Multiforme (EM) e Reações ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (RMESS) são reações adversas potencialmente fatais que foram reportadas durante a exposição à quetiapina. RACs normalmente são apresentadas com um ou mais dos seguintes sintomas: erupção cutânea extensa, que pode ser pruriginosa ou associada a pústulas, dermatite esfoliativa, febre, linfadenopatia e possível eosinofilia ou neutrofilia. Descontinue o uso de quetiapina caso ocorram Reações Adversas Cutâneas Graves.

Descontinuação

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

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 anticolinérgicos (muscarínicos)

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

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

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

Interações

Ver também item Interações Medicamentosas.

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

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

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

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

Níveis de prolactina

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

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

Pacientes idosos com demência

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

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

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento contém 18,795 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio

Contém sacarose (edulcorante).

Oriente seu paciente quanto à quantidade do medicamento que deve ser utilizada, pois o uso acima do recomendado na bula pode causar nefropatia aguda e insuficiência renal.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas (informar se durante todo o tratamento, no início do tratamento, ao aumentar a dose, em tratamento prolongado, ou outra situação), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando coadministrado com **hemifumarato de quetiapina**.

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

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

A quetiapina não induziu os sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo da antipirina. Entretanto, em um estudo de múltiplas doses em pacientes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante tratamento com carbamazepina (um conhecido induutor 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 **hemifumarato de quetiapina** deve ser considerado em cada paciente, dependendo da resposta clínica. Deve-se notar que a dose máxima diária recomendada de **hemifumarato de quetiapina** é 600 a 800 mg/dia dependendo da indicação (ver item “Posologia”).

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

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

A CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após 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 antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a coadministração do cetoconazol resultou em aumento na média da $C_{\text{máx}}$ e da AUC da quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição da depuração oral média de 84%. A meia-vida média da quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas, mas o t_{max} médio ficou inalterado. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dose de **hemifumarato de quetiapina** deve ser reduzida durante o uso concomitante de quetiapina e potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos do tipo azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease).

Houve relatos de resultados falso-positivos em ensaios imunoenzimáticos para metadona e antidepressivos tricíclicos em pacientes que tenham tomado quetiapina. É recomendado que imunoensaios de varredura de resultado questionável sejam confirmados por técnica cromatográfica apropriada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

O frasco com o pó para suspensão oral e o frasco com diluente devem ser conservados em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição, a suspensão obtida deve ser mantida em geladeira (temperatura de 2°C a 8°C) por um período máximo de até 60 dias.

A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Agite a suspensão antes de cada administração.

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.

Características do medicamento antes da reconstituição:

Pó para suspensão: Pó branco livre de partículas estranhas.

Diluente: Líquido incolor, límpido e praticamente isento de partículas

Características do medicamento após a reconstituição:

Suspensão homogênea, viscosa e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Existem diferentes esquemas de dosagem para cada indicação e as doses totais podem ser divididas em frações a serem administradas ao longo do dia. Portanto, deve-se garantir que os pacientes recebam informações claras sobre a dosagem apropriada para sua condição.

O Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos.

- Esquizofrenia, episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: O Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) deve ser administrado duas vezes ao dia. No entanto, Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) pode ser administrado três vezes ao dia em crianças e adolescentes dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

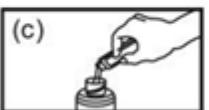
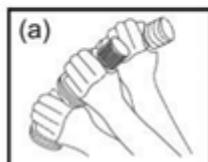
- Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato: O Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) deve ser administrado duas vezes ao dia.

- Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: O Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina) deve ser administrado à noite, em dose única diária.

MODO DE USAR

Como preparar a suspensão oral

- O paciente deverá verter todo o conteúdo do Diluente no frasco contendo o Pó.

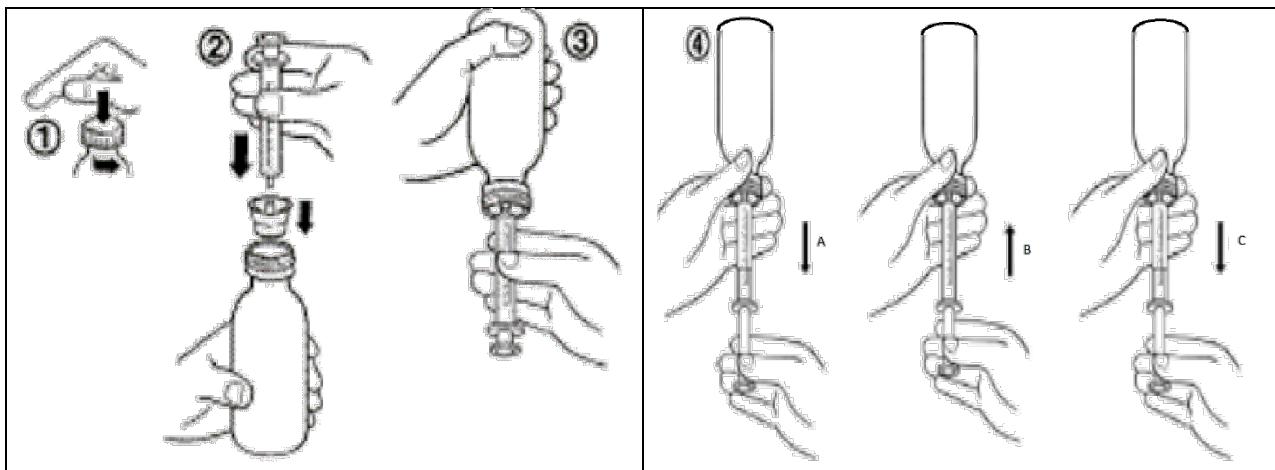


Simulação do processo para reconstituição:

- Agitar o frasco contendo o pó para suspensão;
- Abrir o frasco contendo Pó e o frasco contendo o Diluente;
- Verter o conteúdo do frasco da solução diluente no frasco contendo o pó;
- Fechar bem o frasco contendo o pó + o diluente para suspensão;
- Realizar imediatamente a agitação do frasco contendo o pó + o diluente para suspensão (agitá-lo vigorosamente por 60 segundos).

Após reconstituição armazenar em temperatura de 2 - 8 °C.

Como administrar a suspensão oral – Instruções de uso da seringa



1. Para abrir o frasco, pressione a tampa para baixo e gire-a no sentido anti-horário (figura 1).
2. Coloque o adaptador de seringa no gargalo do frasco (figura 2).
3. Pegue a seringa e coloque-a na abertura do adaptador (figura 2).
4. Vire o frasco de cabeça para baixo (figura 3).
5. A suspensão deve ser medida cuidadosamente com a seringa de dosagem fornecida na embalagem. Encha a seringa com uma pequena quantidade de solução puxando o êmbolo para baixo (figura 4A). Em seguida, empurre o êmbolo para cima para remover possíveis bolhas (figura 4B). Finalmente, puxe o êmbolo para baixo até a marca certa para a sua dose, conforme prescrito pelo seu médico. Isto é dado em mL (figura 4C).
6. Vire o frasco para cima.
7. Remova a seringa do adaptador. A suspensão pode ser administrada diretamente da seringa à boca, ou se desejado, pode ser transferida para uma colher antes da administração. Coloque a ponta da seringa na boca ou em uma colher e empurre o êmbolo lentamente para dentro para liberar o medicamento.

8. Após a administração, lave a seringa com água filtrada e deixe-a secar antes de usá-la novamente. Agitar a suspensão antes de cada administração.

9. Feche o frasco com a tampa plástica de rosca.

OBSERVAÇÃO: caso a dose a ser administrada ultrapasse 10 mL, divida a dose administrando primeiramente 10 mL (1 seringa dosadora cheia), depois encha novamente a seringa até completar a quantidade restante da dose.

Exemplo: para uma dose de 16 mL, administre uma seringa cheia com 10 mL e depois encha novamente a seringa com mais 6 mL.

Tabela de doses com solução oral (mg/mL):

12,5 mg/mL		25 mg/mL	
0,5 mL	6,25 mg	1,0 mL	25 mg
1,0 mL	12,5 mg	1,5 mL	37,5 mg
1,5 mL	18,75 mg	2,0 mL	50 mg
2,0 mL	25 mg	2,5 mL	62,5 mg
2,5 mL	31,25 mg	3,0 mL	75 mg
3,0 mL	37,5 mg	3,5 mL	87,5 mg
3,5 mL	43,75 mg	4,0 mL	100 mg
4,0 mL	50 mg	4,5 mL	112,5 mg
4,5 mL	56,25 mg	5,0 mL	125 mg
5,0 mL	62,5 mg	10,0 mL	250 mg
10,0 mL	125 mg	16,0 mL	400 mg

Volume total utilizável da suspensão reconstituída

Frasco de 12,5 mg/mL – 60 mL

Frasco de 25 mg/mL – 60 mL

Posologia

- Esquizofrenia

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

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

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

Dia de tratamento	Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
1º dia	50 mg	4 mL	2 mL
2º dia	100 mg	8 mL	4 mL
3º dia	200 mg	16 mL	8 mL
4º dia	300 mg	24 mL	12 mL
5º dia	400 mg	32 mL	16 mL
5º dia em diante	450 mg	36 mL	18 mL
	500 mg	40 mL	20 mL
	550 mg	44 mL	22 mL
	600 mg	48 mL	24 mL
	650 mg	52 mL	26 mL
	700 mg	56 mL	28 mL
	750 mg	60 mL	30 mL
	800 mg	*	32 mL

* O frasco de **Quetipin® SO ((hemifumarato de quetiapina)** possui volume máximo de 60 mL, não fornecendo dose superior a 750 mg de quetiapina para a concentração de 12,5 mg/mL.

Adultos

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

Dia de tratamento	Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
1º dia	50 mg	4 mL	2 mL
2º dia	100 mg	8 mL	4 mL
3º dia	200 mg	16 mL	8 mL
4º dia	300 mg	24 mL	12 mL
4º dia em diante	350 mg	28 mL	14 mL
	400 mg	32 mL	16 mL
	450 mg	36 mL	18 mL
	500 mg	40 mL	20 mL
	550 mg	44 mL	22 mL
	600 mg	48 mL	24 mL
	650 mg	52 mL	26 mL
	700 mg	56 mL	28 mL
	750 mg	60 mL	30 mL

- Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

Dia de tratamento	Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
1º dia	50 mg	4 mL	2 mL
2º dia	100 mg	8 mL	4 mL
3º dia	200 mg	16 mL	8 mL
4º dia	300 mg	24 mL	12 mL
5º dia	400 mg	32 mL	16 mL
5º dia em diante	450 mg	36 mL	18 mL
	500 mg	40 mL	20 mL
	550 mg	44 mL	22 mL
	600 mg	48 mL	24 mL

Adultos

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

Dia de tratamento	Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
1º dia	100 mg	8 mL	4 mL
2º dia	200 mg	16 mL	8 mL
3º dia	300 mg	24 mL	12 mL
4º dia	400 mg	32 mL	16 mL
5º dia	600 mg	48 mL	24 mL
6º dia	800 mg	*	32 mL

* O frasco de **Quetipin® SO ((hemifumarato de quetiapina)** possui volume máximo de 60 mL, não fornecendo dose superior a 750 mg de quetiapina para a concentração de 12,5 mg/mL.

- Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

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

Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
Dia de tratamento	Dose
4 mL	2 mL
8 mL	4 mL
16 mL	8 mL
24 mL	12 mL
32 mL	16 mL
36 mL	18 mL
40 mL	20 mL
48 mL	24 mL

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

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

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

Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
400 mg	32 mL	16 mL
450 mg	36 mL	18 mL
500 mg	40 mL	20 mL
550 mg	44 mL	22 mL
600 mg	48 mL	24 mL
650 mg	52 mL	26 mL
700 mg	56 mL	28 mL
750 mg	60 mL	30 mL
800 mg	*	32 mL

* O frasco de **Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina)** possui volume máximo de 60 mL, não fornecendo dose superior a 750 mg de quetiapina para a concentração de 12,5 mg/mL.

- Para tratamento de manutenção no transtorno bipolar em monoterapia

Pacientes que respondem ao hemifumarato 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 300 mg a 800 mg/ dia.

Dose	Volume correspondente (mL) para concentração 12,5 mg/mL	Volume correspondente (mL) para concentração 25 mg/mL
300 mg	24 mL	12 mL
350 mg	28 mL	14 mL
400 mg	32 mL	16 mL
450 mg	36 mL	18 mL
500 mg	40 mL	20 mL
550 mg	44 mL	22 mL
600 mg	48 mL	24 mL

650 mg	52 mL	26 mL
700 mg	56 mL	28 mL
750 mg	60 mL	30 mL
800 mg	*	32 mL

* O frasco de **Quetipin® SO (hemifumarato de quetiapina)** possui volume máximo de 60 mL, não fornecendo dose superior a 750 mg de quetiapina para a concentração de 12,5 mg/mL.

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

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

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

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

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais comumente relatadas com a quetiapina ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais	Boca seca
	Alterações gerais	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, e, q} ; Sonolência ^{b, q} ; Sintomas extrapiramidais ^{a, x}

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Comum ($\geq 1\% - < 10\%$)	Alterações do sangue e sistema linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Alterações cardíacas	Taquicardia ^{a, e} ; Palpitações ^t
	Alterações visuais	Visão borrada
	Alterações gastrointestinais	Constipação; Dispepsia; Vômito ^y
	Alterações gerais	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 ^u ; Diminuição do T4 livre ^u ; Diminuição do T3 total ^u ; 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,e,q}
	Alterações psiquiátricas	Sonhos anormais e pesadelos
Incomum ($\geq 0,1\% - < 1\%$)	Alterações cardíacas	Bradicardia ^y
	Alterações gastrointestinais	Disfagia ^{a,i}
	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 tardia ^a ; Síncope ^{a,e,q} ; Estado confusional
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
	Alterações renais e urinárias	Retenção urinária
Rara ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)	Alterações gerais	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; Galactorréia
	Alterações gastrointestinais	Obstrução intestinal / Íleo
Muito rara ($< 0,01\%$)	Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas ^f
	Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo	Rabdomiólise
Desconhecida	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Abstinência neonatal ^{aa}
	Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PELA); 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 3 \times$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ 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 $< 1,0 \times 10^9/L$ 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 $< 1,0 \times 10^9/L$ devido ao tratamento, entre pacientes com contagem de neutrófilos basal $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ 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, cefaléia, diarréia, vômitos, tontura e irritabilidade) não excedeu 5,3% em qualquer grupo de tratamento e geralmente foi resolvida após 1 semana da descontinuação.
- k) Triglicérides ≥ 200 mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 150 mg/dL (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.
- l) Colesterol ≥ 240 mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 200 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): $> 20\mu\text{g/L}$ em homens; $> 30\mu\text{g/L}$ em mulheres a qualquer momento.
- p) Ver texto descrito a seguir.
- q) Pode levar a quedas.
- r) HDL colesterol: <40 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 $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) e alteração no TSH é $> 5 \text{ mUI/L}$ 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.

Sintomas extrapiramidais

Os seguintes estudos clínicos (monoterapia e terapia combinada) incluem o tratamento com hemifumarato de quetiapina.

Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência agregada de EPS foi similar ao placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina e 8% para o placebo; mania bipolar: 11,2% para 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 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 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.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

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

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

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

Ganho de peso em crianças e adolescentes

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

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

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

Sintomas extrapiramidais em crianças e adolescentes

Em um estudo clínico de monoterapia placebo-controlado de curto prazo em esquizofrenia com pacientes adolescentes (13 a 17 anos de idade), a incidência agregada de EPS foi 12,9% para **hemifumarato de quetiapina** e 5,3% para o placebo, embora a incidência dos eventos adversos individuais (ex.: acatisia, tremor, alterações extrapiramidais, hipocinesia, inquietação, hiperatividade psicomotora, rigidez muscular, discinesia) foi geralmente baixa e não excedeu 4,1% em nenhum grupo de tratamento. Em um estudo clínico de monoterapia placebo-controlado de curto prazo em mania bipolar com crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade), a incidência agregada de EPS foi 3,6% para **hemifumarato de quetiapina** e 1,1% para o placebo.

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, 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 sistémicos (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).

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

Em geral, os sinais e sintomas relatados foram resultantes da exacerbção dos efeitos farmacológicos conhecidos da quetiapina, isto é, sonolência, 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 fisiostigmina intravenosa (1-2 mg), com monitoramento contínuo do ECG.

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0596

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP nº 10.446

Registrado e produzido por:

CRISTÁLIA - Produtos. Químicos Farmacêuticos Ltda.

Itapira, São Paulo

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2025.



AM_0596_00-2

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
04/11/2025	-----	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Apresentações 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	Embalagens contendo 1 frasco de 7,0 g de pó para suspensão oral de 12,5 mg/mL ou 25 mg/mL
10/02/2025	0185940/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Notificação realizada para adequação textual na bula do paciente, sem alterações no texto da bula para o profissional da saúde	VPS	Embalagens contendo 1 frasco de 7,0 g de pó para suspensão oral de 12,5 mg/mL ou 25 mg/mL

04/11/2024	1516259/24-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	Embalagens contendo 1 frasco de 7,0 g de pó para suspensão oral de 12,5 mg/mL ou 25 mg/mL
------------	--------------	---	-------	-------	-------	-------	--------------------------------------	-----	---