

Modelo de Bula – AstraZeneca

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SEROQUEL[®]

fumarato de quetiapina

25 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Comprimidos revestidos de 25 mg. Via oral. Embalagens com 14 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 100 mg. Via oral. Embalagens com 14 ou 28 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 200 mg. Via oral. Embalagens com 14 ou 28 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 300 mg. Via oral. Embalagens com 28 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: **25 mg** **100 mg** **200 mg** **300 mg**
fumarato de quetiapina..... 28,78 mg ou 115,13 mg ou 230,26 mg ou 345,39 mg
(equivale a quetiapina 25 mg ou 100 mg ou 200 mg ou 300 mg, respectivamente)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico*.

* Presente apenas no **SEROQUEL** 25 mg e 100 mg.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

SEROQUEL pertence a um grupo de medicamentos chamado antipsicóticos, os quais melhoram os sintomas de alguns tipos de transtornos mentais como esquizofrenia, episódios de mania e de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

SEROQUEL está indicado para:

- Tratamento da esquizofrenia, que costuma apresentar sintomas como alucinações (por exemplo, ouvir vozes que não estão presentes), ter pensamentos estranhos e assustadores, mudanças no comportamento, sensações de estar sozinho e confuso;
- Monoterapia ou adjuvante no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar (pessoas com um transtorno que afeta o humor, ou seja, quando elas se sentem eufóricas ou excitadas). Pessoas nestas condições, dormem menos que o usual, são mais falantes e têm pensamento e idéias rápidas. Elas também podem se sentir extremamente irritadas;
- Tratamento de episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar (pessoas com um transtorno que afeta o humor, ou seja, quando elas se sentem

tristes). Pessoas nestas condições, podem sentir-se deprimidas, culpadas, sem energia, perder o apetite e/ou o sono.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Você não deve utilizar **SEROQUEL** nas seguintes situações:

- Alergia ao fumarato de quetiapina ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

Advertências

SEROQUEL deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes com sinais e sintomas de infecção.
- Em pacientes diabéticos ou em pacientes que apresentam riscos para desenvolver diabetes.
- Em pacientes que apresentam alterações nos níveis de substâncias gordurosas no sangue (triglicérides e colesterol).
- Em pacientes com doença cardíaca conhecida, doença cerebrovascular ou outras condições que os predisponham à queda de pressão arterial. **SEROQUEL** pode induzir a queda de pressão arterial em pé, especialmente durante o período inicial do tratamento.
- Em pacientes com história de convulsões.
- Em pacientes com sinais e sintomas de alterações de movimento conhecidas por discinesia tardia. Converse com seu médico para reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com **SEROQUEL**.
- Em pacientes com síndrome neuroléptica maligna (que apresentam sintomas como aumento da temperatura corporal (hipertermia), confusão mental, rigidez muscular, instabilidade na frequência respiratória, na função cardíaca e outros sistemas involuntários (instabilidade autonômica) e alteração na função renal). Caso isto ocorra, procure seu médico imediatamente.

É aconselhada a descontinuação gradual do tratamento com **SEROQUEL** por um período de pelo menos uma a duas semanas, pois sintomas de descontinuação aguda assim como insônia, náusea e vômito têm sido descritos após uma interrupção abrupta do tratamento.

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

A depressão e certos transtornos psiquiátricos são associados a um aumento de risco de ideação e comportamento suicidas. Pacientes de todas as idades que iniciam tratamento com antidepressivos devem ser monitorados e observados de perto quanto a piora clínica, suicidalidade ou alterações não usuais no comportamento. Familiares e cuidadores devem ser alertados sobre a necessidade de observação do paciente e comunicação com o médico.

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

A segurança e a eficácia de **SEROQUEL não foram avaliadas em crianças e adolescentes.**

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Precauções

Devido ao seu efeito primário no Sistema Nervoso Central (SNC), a quetiapina pode interferir com atividades que requeiram um maior alerta mental.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Interações medicamentosas

SEROQUEL deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- Em pacientes que estão tomando bebidas alcoólicas e outras medicações que atuam no cérebro e no comportamento; pacientes que estejam tomando tioridazina, carbamazepina, fenitoína, cetoconazol, rifampicina, barbitúricos, antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease (medicamentos usados para o tratamento de pacientes portadores do HIV).

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

SEROQUEL é apresentado da seguinte maneira:

- **SEROQUEL** 25 mg: comprimidos redondos e de cor pêssego.
- **SEROQUEL** 100 mg: comprimidos redondos e de cor amarela.
- **SEROQUEL** 200 mg: comprimidos redondos e de cor branca.
- **SEROQUEL** 300 mg: comprimidos ovais e de cor branca.

Características organolépticas

Ver aspecto físico.

Dosagem

Esquizofrenia

A dose recomendada de **SEROQUEL** é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). A partir do 4º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 a 450 mg/dia. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de 150 a 750 mg/dia.

Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar A dose recomendada de **SEROQUEL** é de 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4). Outros ajustes de dose 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 200 a 800 mg/dia. A dose usual efetiva está entre 400 a 800 mg/dia.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

A eficácia antidepressiva foi demonstrada com **SEROQUEL** com 300 mg e 600 mg, entretanto, não foram vistos benefícios adicionais no grupo 600 mg durante tratamento de curto prazo.

*Troca de terapia a partir do **SEROQUEL***

Para maior conveniência de dose, pacientes em tratamento contínuo com doses divididas de **SEROQUEL** podem trocar o tratamento para **SEROQUEL XRO** nas doses totais diárias equivalentes tomadas uma vez ao dia. O ajuste de dose individual pode ser necessário.

SEROQUEL deve ser utilizado continuamente até que o médico defina quando deve ser interrompido o uso deste medicamento.

SEROQUEL deve ser usado com cautela em pacientes com problemas no fígado e em pacientes idosos, especialmente durante o período inicial.

Como usar

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Esquizofrenia e Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: **SEROQUEL** deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral, com ou sem alimentos.

*Episódios de depressão **associados ao transtorno afetivo bipolar:*** **SEROQUEL** deve ser administrado em dose única diária noturna, por via oral, com ou sem alimentos.

Caso você esqueça de tomar o comprimido de **SEROQUEL**, deve-se tomar assim que lembrar, tomar a próxima dose no horário habitual e não tomar a dose dobrada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Podem ocorrer as seguintes reações adversas:

- Muito comum: tontura, sonolência, boca seca, sintomas de descontinuação (isto é, que surgem após a retirada abrupta do medicamento, como por exemplo: insônia, náusea, cefaléia, diarreia, vômito, tontura e irritabilidade), elevações dos níveis de triglicérides séricos, elevações do colesterol total e ganho de peso.
- Comum: leucopenia e neutropenia (redução do nível dos glóbulos brancos), taquicardia (batimento rápido do coração), visão borrada, constipação (prisão de ventre), dispepsia (má digestão), astenia leve (fraqueza), edema periférico (inchaço nas extremidades), irritabilidade, elevações das transaminases séricas, aumento da quantidade de açúcar (glicose) no sangue, elevações da prolactina sérica, síncope

(desmaio), sintomas extrapiramidais, aumento do apetite, rinite, hipotensão ortostática (queda da pressão arterial em pé) e sonhos anormais e pesadelos. Incomum: eosinofilia (aumento do nível de um tipo de glóbulo branco chamado eosinófilo), disfagia (dificuldade de deglutição), reações alérgicas, elevação dos níveis de gama GT, diminuição na contagem de plaquetas, disartria (dificuldade na fala), convulsão e síndrome das pernas inquietas.

- Rara: síndrome neuroléptica maligna (hipertermia (aumento da temperatura corporal), confusão mental, rigidez muscular, instabilidade autonômica (instabilidade na frequência respiratória, na função cardíaca e outros sistemas involuntários) e alteração na função renal), elevação dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue e priapismo (ereção dolorosa e de longa duração) e galactorréia (eliminação de leite pelas mamas).
- Muito rara: reações anafiláticas (reações alérgicas graves incluindo severa dificuldade para respirar e queda abrupta e significativa da pressão arterial).

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?

Tratamento: em caso de ingestão de uma quantidade de medicamento maior do que a prescrita, você deve contatar imediatamente o médico.

Sintomas: sonolência e sedação, batimento rápido do coração e queda da pressão arterial.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTES MEDICAMENTOS?

SEROQUEL deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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) no cérebro e pelos receptores de dopamina D₁ e D₂. É esta combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para receptores 5HT₂ em relação ao receptor de dopamina D₂ que, acredita-se contribuir para as propriedades antipsicóticas e reduzir a suscetibilidade das reações adversas extrapiramidais (EPS) da quetiapina. Adicionalmente, a norquetiapina tem alta afinidade pelo transportador de norepinefrina (NET). A quetiapina e a norquetiapina têm também alta afinidade pelos receptores histamínicos e alfa₁-adrenérgicos, afinidade mais baixa aos receptores alfa₂-adrenérgicos e receptores de serotonina 5HT_{1A}. A quetiapina não possui afinidade apreciável aos receptores muscarínicos colinérgicos ou benzodiazepínicos.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Em testes pré-clínicos preditivos de efeitos colaterais extrapiramidais, a quetiapina é diferente do padrão dos outros antipsicóticos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz supersensibilidade nos receptores de dopamina D₂ após administração crônica. A quetiapina causa apenas catalepsia leve em doses eficazes de bloqueio do receptor de dopamina D₂. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico por produzir bloqueio de despolarização nos neurônios mesolímbicos A10, mas não nos neurônios nigro-estriatais A9 que contêm dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe, após administração aguda e crônica, uma tendência mínima de causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização. Os resultados destes testes mostraram que a quetiapina deve ter probabilidade mínima de causar efeitos colaterais extrapiramidais, e isto leva à hipótese de que agentes com uma baixa probabilidade de causar efeitos colaterais extrapiramidais também podem ter uma baixa probabilidade de produzir discinesia tardia.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

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. A quetiapina liga-se em aproximadamente 83% das 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.

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

A concentração plasmática máxima (C_{máx}) e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) para o **SEROQUEL XRO** administrado em dose única diária é comparável a todas as atingidas com a mesma dose total diária de **SEROQUEL** administrada duas vezes ao dia.

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 pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina menor que 30 ml/min/1,73 m²), mas os valores individuais de depuração estão dentro da faixa para indivíduos normais. A fração média molar da dose livre excretada na urina de quetiapina e a norquetiapina no plasma humano é < 5%.

Metabolismo

A quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado, com a droga-mãe constituindo menos de 5% do material inalterado relacionado ao fármaco na urina ou fezes, após administração de quetiapina marcada radioativamente. Aproximadamente 73% da quetiapina radioativada é excretada na urina e 21% nas fezes. A depuração

plasmática média da quetiapina é reduzida em aproximadamente 25% em pessoas com prejuízo da função hepática (cirrose alcoólica estável).

Como a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado, altos níveis plasmáticos são esperados em pessoas com insuficiência hepática e ajustes de dosagem podem ser necessários nesses pacientes (ver itens Posologia e Modo de Usar).

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

A quetiapina e diversos de seus metabólitos (incluindo a norquetiapina) foram considerados inibidores fracos das atividades do citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 *in vitro*. *In vitro* a inibição da CYP é observada apenas em concentrações de aproximadamente 5 a 50 vezes mais altas que aquelas observadas na faixa da dose eficaz usual de 300 a 800 mg/dia em humanos. Com base nestes resultados *in vitro*, é improvável que a co-administração de **SEROQUEL** e outros fármacos resulte em inibição clinicamente significativa do metabolismo do outro fármaco mediado pelo citocromo P450.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade aguda

A quetiapina tem baixa toxicidade aguda. Os resultados encontrados em camundongos e ratos após dose oral (500 mg/kg) ou intraperitoneal (100 mg/kg) foram típicos de um agente neuroléptico efetivo e incluiu decréscimo da atividade motora, ptose, perda dos reflexos direitos, fluido ao redor da boca e convulsões.

Estudos de toxicidade com doses repetidas

Em estudos de doses múltiplas em ratos, cachorros e macacos, efeitos previstos de fármacos antipsicóticos no SNC foram observados 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 no receptor de dopamina D₂, variou entre as espécies, mas foi mais acentuada no rato, e diversos efeitos consequentes a isso foram observados num estudo de 12 meses, incluindo hiperplasia mamária, aumento do peso da pituitária, diminuição do peso uterino e aumento do crescimento das fêmeas.

Alterações hepáticas morfológicas e funcionais reversíveis, consistentes com indução de enzima hepática, foram observadas em camundongos, ratos e macacos.

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

Pigmentação de uma série de tecidos, particularmente a tireóide, não foi associada a nenhum efeito morfológico ou funcional.

Aumentos transitórios na frequência cardíaca, sem efeito sobre a pressão sanguínea, 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. Nenhuma catarata foi observada em macacos *Cynomolgus* recebendo até 225 mg/kg/dia, nem em roedores. Monitoração em estudos clínicos não revelou no homem nenhuma opacidade de córnea relacionada ao fármaco. Nenhuma evidência de redução de neutrófilos ou agranulocitose foi observada em qualquer dos estudos de toxicidade.

Estudos de carcinogenicidade

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

Em ratos machos (250 mg/kg/dia) e camundongos (250 e 750 mg/kg/dia), houve um aumento na incidência de adenomas benignos da célula folicular tireoidiana, consistente com mecanismos específicos de roedores, resultantes da intensificação da depuração de tiroxina hepática.

Estudos de reprodução

Efeitos relacionados aos níveis de prolactina elevados (redução marginal na fertilidade de machos e pseudogravidez, períodos prolongados de diestro, aumento do intervalo pré-coito e redução na taxa de gravidez) foram observados em ratos, embora estes achados não sejam diretamente relevantes para humanos devido as diferenças de espécie 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram que **SEROQUEL** 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), o qual 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, **SEROQUEL** mostrou-se eficaz no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Em estudos comparativos, **SEROQUEL** 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 dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

Em estudos clínicos, **SEROQUEL** 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 **SEROQUEL** em respondedores, foi de aproximadamente 600 mg/dia e aproximadamente 85% dos respondedores está 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, os quais incluíram pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com ou sem curso de ciclagem rápida, **SEROQUEL** 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, **SEROQUEL** foi superior ao placebo na redução da MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para Depressão). O efeito antidepressivo de **SEROQUEL** foi significativo no dia 8 (semana 1) e foi mantido até o final dos estudos (semana 8). O tratamento tanto com **SEROQUEL** 300 ou 600 mg à noite reduziu os sintomas de depressão e os sintomas de ansiedade em pacientes com depressão bipolar. Houve poucos episódios de febre no tratamento de mania emergente com cada uma das doses de **SEROQUEL** comparada com placebo.

Em três dos quatro estudos, para os grupos de dose 300 mg e 600 mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa sobre o placebo na redução de pensamentos suicidas como medido pela MADRS item 10 e em 2 dos 3 estudos, para o grupo de dose 300 mg, foi observada uma melhora na qualidade de vida e satisfação relatada para várias áreas funcionais, como medido usando o Questionário de Satisfação e Qualidade de vida (Q-LES-Q (SF)).

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

Ideação e comportamento suicidas ou piora clínica

Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo abrangendo todas as indicações e idades, a incidência de comportamentos suicidas foi 0,9% tanto para quetiapina (61/6270) como para placebo (27/3047).

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

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

Nos estudos de pacientes com depressão, a incidência de comportamentos suicidas foi 3,0% (7/233) para quetiapina e 0% (0/120) para placebo em pacientes com idade entre 18-24 anos de idade e 1,8% tanto para quetiapina (19/1616) como para placebo (11/622) em pacientes $\geq$ 25 anos de idade. Não existem estudos conduzidos em pacientes $<$ 18 anos de idade.

3. INDICAÇÕES

SEROQUEL é indicado para o tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar e dos episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar.

4. CONTRA INDICAÇÕES

SEROQUEL é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Esquizofrenia e Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: **SEROQUEL** deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral, com ou sem alimentos.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: **SEROQUEL** deve ser administrado em dose única diária noturna, por via oral, com ou sem alimentos.

Cuidados de conservação depois de aberto

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

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

6. POSOLOGIA

Esquizofrenia

SEROQUEL deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral, com ou sem alimentos.

A dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4).

A partir do 4º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 a 450 mg/dia. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de 150 a 750 mg/dia.

Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

SEROQUEL deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral, com ou sem alimentos.

A dose total diária para os quatro primeiros dias do tratamento é 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4). Outros ajustes de dose 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 200 a 800 mg/dia. A dose usual efetiva está entre 400 a 800 mg/dia.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

SEROQUEL deve ser administrado em dose única diária noturna, por via oral, com ou sem alimentos.

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

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

*Troca de terapia a partir do **SEROQUEL***

Para maior conveniência de dose, pacientes em tratamento contínuo com doses divididas de **SEROQUEL** podem trocar o tratamento para **SEROQUEL XRO** nas doses totais diárias equivalentes tomadas uma vez ao dia. Pode ser necessário ajuste de dose individual.

Cada comprimido de **SEROQUEL** contendo fumarato de quetiapina 28,78 mg, 115,13 mg, 230,26 mg e 345,39 mg, equivale a, respectivamente quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **SEROQUEL**, deve-se tomar assim que lembrar, tomar a próxima dose no horário habitual e não tomar a dose dobrada.

Crianças e adolescentes: a segurança e a eficácia de **SEROQUEL** não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Insuficiência hepática: a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, **SEROQUEL** 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 deve ser aumentada diariamente 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, **SEROQUEL** deve ser usado com cautela no paciente idoso, especialmente durante o período inicial. Pode ser necessário ajustar a dosagem de **SEROQUEL** 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 de quetiapina foi reduzida em 30% a 50% em pacientes idosos quando comparados com pacientes jovens.

7. ADVERTÊNCIAS

Ideação e comportamento suicidas ou piora clínica

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

Outros transtornos psiquiátricos para os quais a quetiapina é prescrita podem também estar associados a um aumento de 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 para pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Uma metanálise do 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 comparado com placebo em crianças, adolescentes e jovens com menos de 25 anos de idade. Esta metanálise não incluiu estudos envolvendo a quetiapina.

Neutropenia

A neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) foi raramente relatada nos estudos clínicos com quetiapina. Muitos casos de neutropenia grave ocorreram dentro dos primeiros dois meses do início de tratamento com quetiapina. Não houve nenhuma relação de dose aparente. Os possíveis fatores de risco para neutropenia incluem a baixa contagem de células brancas pré-existentes e histórico de neutropenia induzida por fármaco. A quetiapina deve ser descontinuada em pacientes com uma contagem de neutrófilos de $<1,0 \times 10^9/L$. Esses pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de infecção e a contagem de neutrófilos (até $1,5 \times 10^9/L$) (ver item Reações Adversas a Medicamentos).

Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia

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

Lipídeos

Aumentos de triglicérides e colesterol têm sido observados nos estudos clínicos com quetiapina (ver item Reações Adversas a Medicamentos). Aumentos lipídicos devem ser clinicamente monitorados.

Doenças concomitantes

SEROQUEL deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença cerebrovascular ou outras condições que os predisponham à hipotensão. A quetiapina pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose.

Convulsões

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

Sintomas extrapiramidais e Discinesia tardia

Em estudos clínicos placebo-controlados em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência de EPS não foi diferente do placebo em toda a faixa de dosagem recomendada. Isto prediz que a quetiapina tem menor potencial de induzir discinesia tardia em pacientes portadores de esquizofrenia e mania bipolar em comparação a agentes antipsicóticos padrões. Em estudos de curto prazo, placebo-controlados em depressão bipolar, a incidência de EPS foi maior em pacientes tratados com quetiapina do que em pacientes tratados com placebo (ver item Reações Adversas a Medicamentos para taxas de EPS observadas em todas as indicações). Se sinais e sintomas de discinesia tardia aparecerem, deve ser considerada uma redução da dose ou a descontinuação de quetiapina.

Síndrome neuroléptica maligna

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

Descontinuação

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

Pacientes idosos com demência

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

Em uma metanálise de fármacos antipsicóticos atípicos tem sido reportado que pacientes idosos com demência relacionada à psicose tem um maior risco de morte comparados com placebo. Em dois estudos placebo-controlados de 10 semanas com quetiapina na mesma população de pacientes (n= 710, idade média: 83 anos e faixa: 56-99 anos) a incidência de mortalidade em pacientes tratados com quetiapina foi 5,5% *versus* 3,2% no grupo placebo. Os pacientes destes estudos morreram por várias causas que foram consistentes com a expectativa para esta população. Estes dados não estabelecem uma causa entre o tratamento com quetiapina e as mortes em pacientes idosos com demência.

Interações

Ver também Interações Medicamentosas.

O uso concomitante da quetiapina com indutores de enzimas hepáticas, como carbamazepina, pode diminuir substancialmente a exposição sistêmica para a quetiapina. Dependendo da resposta clínica, altas doses de quetiapina precisam ser consideradas, se **SEROQUEL** é 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 de quetiapina podem estar significativamente aumentadas, como observado em pacientes em estudos clínicos. Como consequência disto, devem ser usadas doses reduzidas de **SEROQUEL**. Considerações especiais devem ser administradas 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 insuficiências renal e hepática, ver item Posologia.

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.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

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 SEROQUEL durante a gestação humana não foram estabelecidas. Portanto, **SEROQUEL** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos potenciais.

O grau de excreção da quetiapina no leite humano é desconhecido. Portanto, as mulheres devem ser orientadas a não amamentarem enquanto estiverem tomando **SEROQUEL**.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Ver item Posologia.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando co-administrado com **SEROQUEL**.

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

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada de forma significativa após a co-administração com os antipsicóticos risperidona ou haloperidol. Entretanto, a co-administração de **SEROQUEL** com tioridazina causou elevações na depuração da quetiapina.

A quetiapina não induziu os sistemas hepáticos enzimáticos envolvidos no metabolismo da antipirina. Entretanto, em um estudo de múltiplas doses em pacientes para avaliar a farmacocinética da quetiapina antes da administração e durante tratamento com carbamazepina (um conhecido indutor de enzima hepática), a co-administração de carbamazepina aumentou significativamente a depuração da quetiapina. Este aumento da depuração reduziu a exposição sistêmica da quetiapina (como mensurado pela AUC) em média 13% da exposição durante administração só da quetiapina; embora um maior efeito tenha sido observado em muitos pacientes. Como uma consequência da interação, pode ocorrer uma diminuição da concentração plasmática de quetiapina, e, consequentemente, em cada paciente, dependendo da resposta clínica, um aumento da dose de **SEROQUEL** deve ser considerado. Deve-se notar que a dose máxima diária recomendada de **SEROQUEL** é 600 a 800mg/dia dependendo da indicação (ver itens Posologia e Modo de Usar).

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

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

A CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após co-administração com cimetidina, um conhecido inibidor da enzima P450. A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada após co-

administração com antidepressivos imipramina (um conhecido inibidor da CYP2D6) ou fluoxetina (um conhecido inibidor da CYP3A4 e da CYP2D6). Em estudos de múltiplas doses em voluntários sadios para avaliar a farmacocinética da quetiapina antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a co-administração do cetoconazol resulta em aumento da $C_{\text{máx}}$ e AUC de quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição na depuração de 84%. A meia-vida média da quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas, mas o $T_{\text{máx}}$ médio ficou inalterado. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dosagem de **SEROQUEL** deve ser reduzida durante o uso concomitante de quetiapina e potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease).

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais comumente relatadas com a quetiapina são: sonolência, tontura, boca seca, astenia leve, constipação, taquicardia, hipotensão ortostática e dispepsia.

Assim como com outros agentes antipsicóticos, ganho de peso, síncope, síndrome neuroléptica maligna, leucopenia, neutropenia e edema periférico, têm sido associados com a quetiapina.

A incidência das reações adversas associadas com a quetiapina estão na tabela abaixo:

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais	Boca seca
	Alterações gerais	Sintomas de descontinuação ^{1,10}
	Investigações	Elevações dos níveis de triglicérides séricos ¹¹ ; Elevações do colesterol total (predominantemente LDL-colesterol) ¹² ; Ganho de peso ³
	Alterações do sistema nervoso	Tontura ^{1,5,17} ; Sonolência ^{2,17}
Comum ($>1\% - < 10\%$)	Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Leucopenia
	Alterações cardíacas	Taquicardia ^{1,5}
	Alterações visuais	Visão borrada
	Alterações gastrointestinais	Constipação; Dispepsia
	Alterações gerais	Astenia leve; Edema periférico; Irritabilidade
	Investigações	Elevações das transaminases séricas (ALT, AST) ⁴ ; Redução da contagem de neutrófilos ⁷ ; Aumento da glicose no sangue para níveis hiperglicêmicos ⁸ ; Elevações da prolactina sérica ¹⁵
	Alterações do sistema nervoso	Síncope ^{1,5,17} ; Sintomas extrapiramidais ^{1,16}
	Alterações no metabolismo	Aumento do apetite

	e nutricional	
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite
	Alterações vasculares	Hipotensão ortostática ^{1,5,17}
	Alterações psiquiátricas	Sonhos anormais e pesadelos
Incomum ($\geq 0,1\%$ - < 1%)	Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia
	Alterações gastrointestinais	Disfagia ⁹
	Alterações do sistema imune	Hipersensibilidade
	Investigações	Elevação dos níveis de gama-GT ⁴ ; Diminuição na contagem de plaquetas ¹⁴
	Alterações do sistema nervoso	Disartria
		Convulsão ¹
		Síndrome das pernas inquietas
Rara ($\geq 0,01\%$ - < 0,1%)	Alterações gerais	Síndrome neuroléptica maligna ¹
	Investigações	Elevação dos níveis de creatino fosfoquinase no sangue ¹³
	Alterações do sistema reprodutivo	Priapismo; Galactorréia
Muito rara (<0,01%)	Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas ⁶

(1) Ver item Advertências.

(2) Sonolência pode ocorrer, geralmente durante as primeiras duas semanas de tratamento, a qual geralmente é resolvida com a administração continuada de quetiapina.

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

(4) Elevações assintomáticas dos níveis das transaminases séricas (ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase) ou dos níveis de gama-GT foram observadas em alguns pacientes recebendo quetiapina. Geralmente, esses aumentos foram reversíveis no decorrer do tratamento com quetiapina.

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

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

(7) Em todos os estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados entre pacientes com uma 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 1,72% em pacientes tratados com quetiapina comparada com 0,73% dos 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 0,21% em pacientes tratados com quetiapina e 0% em pacientes tratados com placebo e a incidência $\geq 0,5$ a $< 1,0 \times 10^9/L$ foi 0,75% em pacientes tratados com quetiapina e 0,11% em pacientes tratados com placebo.

- (8) Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou glicemia sem jejum $\geq 200\text{mg/dL}$ em pelo menos uma ocasião.
- (9) Um aumento na taxa de disfagia com quetiapina *versus* placebo foi apenas observado no estudo clínico de depressão bipolar.
- (10) Em estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados de fase aguda, os quais avaliaram os sintomas de descontinuação, a incidência agregada destes sintomas após a interrupção abrupta foi 12,1% para quetiapina e 6,7% para o placebo. A incidência agregada dos eventos adversos individuais (ex.: insônia, náusea, cefaléia, diarreia, vômito, tontura e irritabilidade) não excedeu 5,3% em nenhum grupo de tratamento e geralmente foi resolvida após 1 semana da descontinuação.
- (11) Triglicérides $\geq 200\text{ mg/dL}$ (pacientes ≥ 18 anos de idade) em pelo menos uma ocasião.
- (12) Colesterol $\geq 240\text{ mg/dL}$ (pacientes ≥ 18 anos de idade) em pelo menos uma ocasião.
- (13) Baseado em relatórios de eventos adversos em estudos clínicos, o aumento de creatino fosfoquinase no sangue não está associado à síndrome neuroléptica maligna.
- (14) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ em pelo menos uma ocasião.
- (15) Níveis de prolactina (pacientes ≥ 18 anos de idade): $> 20\mu\text{g/L}$ em homens; $> 30\mu\text{g/L}$ em mulheres a qualquer momento.
- (16) Ver texto abaixo.
- (17) Pode levar a queda da própria altura.

Sintomas extrapiramidais

Os estudos clínicos seguintes incluem o tratamento com **SEROQUEL** e **SEROQUEL XRO**. 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 8,9% para quetiapina comparado com 3,8% para o placebo, embora a incidência dos eventos adversos individuais (ex.: acatisia, alterações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, inquietação, contração muscular involuntária, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) foi geralmente baixa e não excedeu 4% em nenhum grupo de tratamento. Em estudos de longo prazo de esquizofrenia e transtornos afetivos bipolares, a incidência ajustada da exposição agregada de EPS emergente do foi similar entre quetiapina e placebo.

Níveis de hormônios tireoidianos

O tratamento com a quetiapina foi associado com pequenas diminuições relacionadas à dose dos níveis de hormônios da tireóide, particularmente T4 total e T4 livre. A redução no T4 total e livre foi máxima nas primeiras 2 a 4 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 esteve associada à reversão dos efeitos sobre T4 total e livre, independente da duração do tratamento. Pequenas diminuições no T3 total e T3 reverso foram observadas somente com altas doses. Os níveis de tireoglobulinas (TBG) foram inalterados e não foram observados aumentos no TSH, sem a indicação de que a quetiapina causa hipotireoidismo clinicamente relevante.

11. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a sobrevida tem sido reportada sobre a superdosagem aguda 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 reportada em um estudo clínico seguida de superdosagem de 13,6 g de quetiapina sozinha.

Após a comercialização, foram relatados casos raros de superdosagem com o uso de quetiapina, resultando em morte ou coma.

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

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

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.

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

12. ARMAZENAGEM

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

IV) DIZERES LEGAIS

SEROQUEL 25mg, 100mg, 200mg e 300mg: ANVISA/MS – 1.1618.0232

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire – Reino Unido

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Logo do SAC: 0800-0145578

SER004

** As referências bibliográficas mencionadas neste texto de bula não serão impressas na arte final a ser disponibilizada para o mercado.*