

Modelo de Bula – AstraZeneca

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SEROQUEL® XRO

fumarato de quetiapina

50 mg, 200 mg e 300 mg

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 50 mg. Via oral. Embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 200 mg. Via oral. Embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 300 mg. Via oral. Embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:	50 mg	200 mg	300 mg
fumarato de quetiapina.....	57,56 mg ou	230,26 mg ou	345,38 mg
(equivale a quetiapina 50 mg ou 200 mg ou 300 mg, respectivamente)			
Excipientes q.s.p.			1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, citrato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol e óxido férrico.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

SEROQUEL XRO 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 XRO 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 XRO** nas seguintes situações:

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

Advertências

SEROQUEL XRO 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 XRO** pode induzir a queda de pressão arterial em pé, especialmente durante o período inicial do tratamento.
- Em pacientes com risco de pneumonia por aspiração.
- 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 XRO**.
- 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.
- Em pacientes com distúrbios cardiovasculares ou histórico familiar de prolongamento de intervalo QT.
- Com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QT e em concomitância com neurolépticos, especialmente para pacientes com risco aumentado de prolongamento do intervalo QT, como pacientes idosos, pacientes com síndrome congênita de intervalo QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia ou hipomagnesemia.

É aconselhada a descontinuação gradual do tratamento com **SEROQUEL XRO** 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 XRO não está aprovado para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência.

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 XRO 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 XRO 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, em conjunto com outras medicações que são conhecidas por causarem desequilíbrio eletrolítico ou por aumentar o intervalo QT; 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 XRO é apresentado da seguinte maneira:

- **SEROQUEL XRO** 50 mg: comprimidos oblongos, biconvexos e de cor pêssego.
- **SEROQUEL XRO** 200 mg: comprimidos oblongos, biconvexos e de cor amarela.
- **SEROQUEL XRO** 300 mg: comprimidos oblongos, biconvexos e de cor amarela clara.

Características organolépticas

Ver aspecto físico.

Como usar

SEROQUEL XRO deve ser administrado em dose única diária, por via oral, com ou sem alimentos. **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

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

Dosagem

Esquizofrenia

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg dia 2 e até 800 mg após o dia 2. A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/ dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg dia 2 e até 800 mg após o dia 2. A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/ dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

SEROQUEL XRO deve ser administrado a noite. **SEROQUEL XRO** deve ser titulado como a seguir: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). **SEROQUEL XRO** 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 equivalentes totais diárias tomadas uma vez ao dia. O ajuste de dose individual pode ser necessário.

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

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

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, diminuição de HDL colesterol, ganho de peso e diminuição da contagem de uma proteína do sangue chamada hemoglobina.

- 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, disartria (dificuldade na fala), 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, convulsão, síndrome das pernas inquietas e discinesia tardia.
- 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 da função renal), elevação dos níveis de creatino fosfoquinase no sangue, 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 DESTE MEDICAMENTO 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. Foram relatados casos de prolongamento do intervalo QT com superdose.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

SEROQUEL XRO 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 comparado com antipsicóticos típicos. 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, com 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 dos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz supersensibilidade nos receptores de dopamina D₂ após administração crônica.

A quetiapina causa apenas catalepsia leve em doses eficazes de bloqueio do receptor de dopamina D₂.

A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico por produzir bloqueio de despolarização nos neurônios mesolímbicos A10, mas não nos neurônios nigro-estriatais A9 que contêm dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe, após administração aguda e crônica, uma tendência mínima de causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

A quetiapina é bem absorvida e extensivamente metabolizada após administração oral. Aproximadamente 83% da quetiapina liga-se em proteínas plasmáticas. No estado de equilíbrio o pico de concentração molar do metabólito ativo norquetiapina é 35% do observado para a quetiapina. 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.

SEROQUEL XRO atinge o seu pico de concentração plasmática em aproximadamente 6 horas após a administração (T_{máx}). **SEROQUEL XRO** exibe uma farmacocinética proporcional para doses de até 800 mg administradas em dose única diária. 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. Quando **SEROQUEL XRO** administrado em dose única diária é comparado com a mesma dose total diária de **SEROQUEL** administrado duas vezes ao dia, a AUC é equivalente, mas a C_{máx} é 13% menor. Quando **SEROQUEL XRO** administrado em dose única diária é comparado com a mesma dose total diária de **SEROQUEL** administrado em dose única diária, a AUC é equivalente e a C_{máx} é 59% menor. A AUC e a C_{máx} para o metabólito norquetiapina são 37% e 18% menores que para **SEROQUEL**, respectivamente. A meia-vida de eliminação de quetiapina e da norquetiapina são aproximadamente 7 e 12 horas, respectivamente.

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

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na depuração oral e na exposição de quetiapina entre pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar.

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 XRO** e outros fármacos resulte em inibição clinicamente significativa do metabolismo do outro fármaco mediado pelo citocromo P450.

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

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade aguda

A quetiapina tem baixa toxicidade aguda. Os resultados encontrados em camundongos e ratos após 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 Sistema Nervoso Central (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 em ratos fêmeas, 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 de célula folicular tireoidiana, consistente com os conhecidos 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

Esquizofrenia

A eficácia do **SEROQUEL XRO** no tratamento da esquizofrenia foi demonstrada em um estudo clínico placebo-controlado de 6 semanas em pacientes com critério DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais) encontrado para esquizofrenia, e outro estudo de troca de **SEROQUEL** para **SEROQUEL XRO** com pacientes estáveis com esquizofrenia.

A variável primária de resultado no estudo clínico placebo-controlado foi a mudança a partir do basal para avaliação final na escala total da PANSS (Escala de Síndrome

Positiva e Negativa). **SEROQUEL XRO** 400 mg/dia, 600 mg/dia e 800 mg/dia foi associado a uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas psicóticos comparados com placebo. O efeito das doses de 600 mg e 800 mg foi maior do que da dose de 400 mg.

No estudo de troca comparativo controlado por ativo de 6 semanas, o resultado da variável primária foi a proporção dos pacientes que mostraram falta de eficácia, ex., os que descontinuaram o tratamento do estudo devido a falta da eficácia ou aqueles em que a escala total de PANSS aumentou em 20% ou mais a partir da randomização para qualquer visita. Nos pacientes estabilizados com **SEROQUEL** 400 mg a 800 mg, a eficácia foi mantida quando os pacientes trocaram o tratamento para a dose equivalente de **SEROQUEL XRO** em dose única diária.

Em um estudo de longo prazo com pacientes estáveis com esquizofrenia mantidos com **SEROQUEL XRO** por 16 semanas, **SEROQUEL XRO** foi mais efetivo que o placebo na prevenção da recidiva. O risco estimado da recidiva após 6 meses de tratamento foi 14,3% para o grupo de tratamento com **SEROQUEL XRO** comparado com 68,2% para o placebo. A dose média foi de 669 mg.

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

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

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 estão dentro da faixa de dose de 400 a 800 mg/dia.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

Em um estudo clínico, o qual incluiu pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com e sem curso de ciclagem rápida, **SEROQUEL XRO** demonstrou ser efetivo em pacientes com depressão bipolar nas doses de 300 mg/dia. **SEROQUEL XRO** foi superior ao placebo na redução da MADRS (Escala de Montgomery-Asberg para Depressão). O efeito antidepressivo de **SEROQUEL XRO** foi significativo no dia 8 (semana 1) e foi mantido até o final dos estudos (semana 8).

Em dois estudos clínicos, os quais incluíram pacientes com transtorno afetivo bipolar I, bipolar II e pacientes com e 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.

Em ambos os estudos, **SEROQUEL** foi superior ao placebo na redução da escala total da MADRS. 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 menos episódios de mania emergente do tratamento com cada uma das doses de **SEROQUEL** do que com placebo. Para o grupo de dose 300 mg, foi observada uma melhora estatisticamente significativa sobre o placebo na redução de pensamentos suicidas como medido pela MADRS item 10 e 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 manutenção da eficácia 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 0,8% tanto para quetiapina (75/9238) como para placebo (37/4745).

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, 0,8% (13/1663) para quetiapina e 1,1% (5/463) para placebo em pacientes com idade \geq 25 anos e 1,4% (2/147) para quetiapina e 1,3% (1/75) para placebo em pacientes com idade $<$ 18 anos.

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 e 1,2% tanto para quetiapina (6/496) como para placebo (6/503) em pacientes com idade \geq 25 anos e 1,0% (2/193) para quetiapina e 0% (0/90) para placebo em pacientes com idade $<$ 18 anos.

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 e 1,8% tanto para quetiapina (19/1616) como para placebo (11/622) em pacientes com idade \geq 25 anos. Não existem estudos conduzidos em pacientes com idade $<$ 18 anos com depressão bipolar.

Cataratas / opacidade do cristalino

Em um ensaio clínico para avaliar o potencial cataratogênico de **SEROQUEL versus** risperidona no tratamento a longo prazo de pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, **SEROQUEL** em doses de 200-800 mg/dia foi não-inferior para a taxa de evento de 2 anos de aumento no grau de opacidade do cristalino (opalescência Nuclear, e padrões subcapsular Cortical e Posterior para LOCS II) LOCS II (Sistema de Classificação de Opacidade do Cristalino II) para a risperidona em doses de 2 a 8 mg/dia para pacientes com pelo menos 21 meses de exposição.

3. INDICAÇÕES

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

4. CONTRA INDICAÇÕES

SEROQUEL XRO 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

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

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

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

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg dia 2 e até 800 mg após o dia 2. A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Para terapia de manutenção em esquizofrenia não é necessário ajuste de dose.

Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

A dose total diária para o início do tratamento é de 300 mg no dia 1, 600 mg dia 2 e até 800 mg após o dia 2. A dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 mg a 800 mg/dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

SEROQUEL XRO deve ser administrado a noite, em dose única diária. **SEROQUEL XRO** deve ser titulado como a seguir: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). **SEROQUEL XRO** 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 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 de **SEROQUEL***

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

Cada comprimido de **SEROQUEL XRO** contendo fumarato de quetiapina 57,56 mg, 230,26 mg e 345,38 mg, equivale a, respectivamente quetiapina 50 mg, 200 mg e 300 mg.

Se o paciente esquecer-se de tomar o comprimido de **SEROQUEL XRO**, 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 XRO** não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Insuficiência hepática: a quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, **SEROQUEL XRO** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática conhecida, especialmente durante o período inicial. Pacientes com insuficiência hepática devem iniciar o tratamento com 50 mg/dia. A dose deve ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia 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 XRO** deve ser usado com cautela no paciente idoso, especialmente durante o período inicial. Pode ser necessário ajustar a dosagem de **SEROQUEL XRO** lentamente e a dose terapêutica diária pode ser menor do que a usada por pacientes jovens. A depuração plasmática média de quetiapina foi reduzida em 30% a 50% em pacientes idosos quando comparados com pacientes jovens. Pacientes idosos devem iniciar o tratamento com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

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 cuidadosamente monitorados 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-existente 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 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 a fazer um monitoramento clínico apropriado. Do mesmo modo, pacientes diabéticos devem ser monitorados para possível exacerbação (ver item Reações Adversas a Medicamentos).

Lipídeos

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

Doenças concomitantes

SEROQUEL XRO 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.

Disfagia (Ver item Reações Adversas a Medicamentos) e aspiração tem sido reportadas com **SEROQUEL XRO**. Embora uma relação causal com pneumonia por aspiração não tenha sido estabelecida, **SEROQUEL XRO** deve ser usado com cautela em pacientes com risco de pneumonia por aspiração.

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).

Discinesia tardia e Sintomas extrapiramidais (EPS)

Discinesia tardia é a síndrome de movimentos potencialmente irreversíveis, involuntários e discinéticos que pode se desenvolver em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos incluindo quetiapina. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia, redução de dose ou descontinuação da quetiapina devem ser consideradas. Os sintomas da discinesia tardia podem agravar ou mesmo surgir após descontinuação do tratamento.

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 típicos. Em estudos 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 a Medicamentos para taxas de EPS observadas em todas as indicações).

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 XRO** deve ser descontinuado e tratamento médico apropriado deve ser administrado.

Prolongamento do intervalo QT

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

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

Em uma metanálise de fármacos antipsicóticos atípicos, tem sido reportado que pacientes idosos com psicose relacionada à demência tem um maior risco de morte comparado 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 **SEROQUEL XRO** 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, como observado em pacientes em estudos clínicos. Como consequência disto, devem ser

usadas doses reduzidas de **SEROQUEL XRO**. 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 XRO** durante a gestação humana não foram estabelecidas. Portanto, **SEROQUEL XRO** 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 XRO**.

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 XRO** deve ser usado com cuidado em combinação com outros medicamentos de ação central e com álcool.

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

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, conseqüentemente, em cada paciente, dependendo da resposta clínica, um aumento da dose de **SEROQUEL XRO** deve ser considerado. A segurança das doses acima de 800 mg/dia não foi estabelecida nos estudos clínicos.

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 XRO** e outro indutor de enzima microsossomal, fenitoína, também causou aumentos na depuração da quetiapina.

Doses elevadas de **SEROQUEL XRO** podem ser necessárias para manter o controle dos sintomas psicóticos em pacientes que estejam recebendo concomitantemente **SEROQUEL XRO** e fenitoína ou outros indutores de enzimas hepáticas (por exemplo: barbituratos, rifampicina, etc.). Pode ser necessária a redução de dose de **SEROQUEL XRO** 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 de 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 de quetiapina antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a co-administração do cetoconazol resulta em aumento da $C_{máx}$ e AUC de quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição na depuração de 84%. A meia-vida média de quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dosagem de **SEROQUEL XRO** deve ser reduzida durante o uso concomitante de quetiapina e potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease). Houve relatos de resultados falso-positivos em imunoenaios enzimáticos para metadona e antidepressivos tricíclicos em pacientes que tenham tomado quetiapina. É recomendada confirmação de resultados de imunoenaios de varredura questionáveis por técnica cromatográfica apropriada.

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 está na tabela abaixo:

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 10\%$)	Alterações gastrointestinais	Boca seca
	Alterações gerais Investigações	Sintomas de descontinuação ^{a, j} Elevações dos níveis de triglicérides séricos ^k ; Elevações do colesterol total (predominantemente LDL-

		colesterol ^l ; Diminuição de HDL colesterol ^f ; Ganho de peso ^c ; Diminuição de hemoglobina ^s Tontura ^{a, e, q} ; Sonolência ^{b, q}
Comum ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)	Alterações do sistema nervoso Alterações do sistema sanguíneo e linfático Alterações cardíacas Alterações visuais Alterações gastrointestinais Alterações gerais Investigações	Leucopenia Taquicardia ^{a, e} Visão borrada Constipação; Dispepsia Astenia leve; Edema periférico; Irritabilidade Elevações das transaminases séricas (ALT, AST) ^d ; Redução da contagem de neutrófilos ^g ; Aumento da glicose no sangue para níveis hiperglicêmicos ^h ; Elevações da prolactina sérica ^o
Incomum ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$)	Alterações do sistema nervoso Alterações no metabolismo e nutricional Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino Alterações vasculares Alterações psiquiátricas Alterações do sistema sanguíneo e linfático Alterações gastrointestinais Alterações do sistema imune Investigações	Síncope ^{a, e, q} ; Sintomas extrapiramidais ^{a, p} ; Disartria Aumento do apetite Rinite Hipotensão ortostática ^{a, e, q} Sonhos anormais e pesadelos Eosinofilia Disfagia ⁱ Hipersensibilidade Elevação dos níveis de gama-GT ^d Diminuição na contagem de plaquetas ⁿ
Rara ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$)	Alterações do sistema nervoso Alterações gerais Investigações	Convulsão ^a Síndrome das pernas inquietas Discinesia tardia Síndrome neuroléptica maligna ^a Elevação dos níveis de creatino fosfoquinase no sangue ^m Priapismo; Galactorréia
Muito rara ($< 0,01\%$)	Alterações do sistema reprodutivo Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas ^f

a) Ver item Advertências.

b) Sonolência pode ocorrer, geralmente durante as primeiras duas semanas de

tratamento, a qual geralmente é resolvida com a administração continuada 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) 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.

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

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

g) Em todos os estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados 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.

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

i) Um aumento na taxa de disfagia com quetiapina versus placebo foi apenas observado no estudo clínico de depressão bipolar.

j) 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.

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

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

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

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

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

p) Ver texto abaixo.

q) Pode levar a quedas.

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

s) Diminuição de hemoglobina para $\leq 13 \text{ g/dL}$ em homens; $\leq 12 \text{ g/dL}$ em mulheres

em pelo menos uma ocasião ocorreu em 11% dos pacientes tomando quetiapina em todos os estudos, incluindo extensões abertas. Em estudos de curto prazo controlados por placebo, diminuição de hemoglobina para ≤ 13 g/dL em homens; ≤ 12 g/dL em mulheres em pelo menos uma ocasião ocorreu em 8,3% dos pacientes tomando quetiapina comparado a 6,2% dos pacientes tomando placebo.

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 tratamento 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 seguido de superdosagem de 13,6 g de quetiapina sozinha.

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

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

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

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 XRO 50mg, 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 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

SER_XRO015