Kitapen®

hemifumarato de quetiapina

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

25 mg, 100 mg ou 200 mg

Kitapen®
hemifumarato de quetiapina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 7 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg, 100 mg ou 200 mg.

USO ORAL

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

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
hemifumarato de quetiapina..... .....28,78 mg*
*equivalente a 25 mg de quetiapina
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry II orange (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, corante FD&C amarelo #6, corante FD&C vermelho #40, corante FD&C azul #2).

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
hemifumarato de quetiapina.....115,12 mg*
*equivalente a 100 mg de quetiapina
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry II yellow (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo).

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:
hemifumarato de quetiapina.....230,24 mg*
*equivalente a 200 mg de quetiapina
Excipientes: povidona, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, opadry II white (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Em adolescentes (13 a 17 anos), **Kitapen®** é indicado para o tratamento da esquizofrenia.

Em crianças e adolescentes (10 a 17 anos), **Kitapen®** é indicado como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos demonstraram que hemifumarato de quetiapina é eficaz quando administrado 2 vezes ao dia, apesar da quetiapina ter uma meia-vida farmacocinética de 7 horas. Isto é sustentado por dados de um estudo de tomografia com emissão de pósitrons (PET), que identificou que para a quetiapina, a ocupação dos receptores $5HT_2$ e dos receptores de dopamina D_2 é mantida por até 12 horas (Gefvert O. *et al.* Psychopharmacology 1998; 135: 119-26).

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

Esquizofrenia

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

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

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

Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

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

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

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

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

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

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

Monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno bipolar

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

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

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

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

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

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

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

Cataratas / opacidade do cristalino

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

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

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

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

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e seu metabólito ativo no plasma humano, a norquetiapina, interagem com ampla gama de receptores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina exibem afinidade pelos receptores de serotonina ($5HT_2$) e pelos receptores de dopamina D_1 e D_2 no cérebro. Acredita-se que esta combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para receptores $5HT_2$ em relação ao receptor de dopamina D_2 é o que contribui para as propriedades antipsicóticas clínicas e reduz a suscetibilidade aos efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) da quetiapina em comparação com os antipsicóticos típicos. A quetiapina não possui afinidade pelo transportador de norepinefrina (NET) e tem baixa afinidade pelo receptor de serotonina $5HT_{1A}$, enquanto a norquetiapina tem alta afinidade por ambos. A inibição do NET e a ação agonista parcial do receptor $5HT_{1A}$ pela norquetiapina podem contribuir para a eficácia terapêutica do hemifumarato de quetiapina como um antidepressivo A quetiapina e a norquetiapina têm também alta afinidade pelos receptores histamínicos e $alfa_1$-adrenérgicos, e afinidade moderada pelos receptores $alfa_2$-adrenérgicos. A quetiapina também possui baixa afinidade pelos receptores muscarínicos enquanto que a norquetiapina tem afinidade moderada à alta por vários subtipos de receptores muscarínicos, o que pode esclarecer os efeitos anticolinérgicos (muscarínicos).

- Efeitos Farmacodinâmicos

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, como condicionamento para evitar estímulos indesejáveis. A quetiapina também reverte a ação dos agonistas de dopamina, que é medida tanto em termos comportamentais quanto eletrofisiológicos, e aumenta a concentração dos metabólitos de dopamina, que é uma indicação neuroquímica do bloqueio do receptor de dopamina D_2.

Em testes pré-clínicos preditivos de EPS, a quetiapina é diferente dos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz supersensibilidade nos receptores de dopamina D_2 após administração crônica. A quetiapina causa apenas catalepsia leve em doses eficazes de bloqueio do receptor de dopamina D_2. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico por produzir bloqueio de despolarização nos neurônios mesolímbicos A10, mas não nos neurônios nigroestriatais A9 que contêm dopamina após administração crônica. A quetiapina exibe uma suscetibilidade mínima a causar distonia em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou sem pré-sensibilização após administração aguda e crônica.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

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

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

A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em aproximadamente 25% em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor que 30 mL/min/1,73 m^2), mas os valores individuais de depuração estão dentro da faixa para indivíduos normais. A fração de dose molar média entre a quetiapina livre e o metabólito ativo norquetiapina no plasma humano é < 5% da dose livre excretada na urina.

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

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

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínica

- Estudos de toxicidade aguda

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

- Estudos de toxicidade de doses repetidas

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

A hiperprolactinemia, induzida pela atividade antagonista da quetiapina ou de seus metabólitos sobre o receptor de dopamina D_2, variou entre as espécies, mas foi mais acentuada em ratos, e foram observados diversos efeitos consequentes a isso em um estudo de 12 meses, incluindo hiperplasia mamária, aumento do peso da pituitária, diminuição do peso uterino e aumento do crescimento das fêmeas.

Alterações funcionais e morfológicas reversíveis no fígado, consistentes com indução das enzimas hepáticas, foram observadas em camundongos, ratos e macacos.
Hipertrofia de células foliculares da tireoide e alterações concomitantes nos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos ocorreram em ratos e macacos.

A pigmentação de uma série de tecidos, particularmente a tireoide, não foi associada com qualquer efeito morfológico ou funcional.

Aumentos transitórios da frequência cardíaca, sem efeitos sobre a pressão arterial, ocorreram em cachorros.

Cataratas triangulares posteriores observadas em cachorros após 6 meses de tratamento em doses de 100 mg/kg/dia foram consistentes com a inibição da biossíntese de colesterol no cristalino. Não foi observada catarata em macacos *Cynomolgus* recebendo até 225 mg/kg/dia, nem em roedores. A monitoração em estudos clínicos não revelou opacidade de córnea relacionada ao fármaco em seres humanos (ver item "Propriedades Farmacodinâmicas").

Não foi observada evidência de redução de neutrófilos ou agranulocitose em qualquer dos estudos de toxicidade.

- Estudos de carcinogenicidade

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

Em ratos (250 mg/kg/dia) e camundongos (250 e 750 mg/kg/dia) machos, houve aumento da incidência de adenomas benignos de células foliculares tireoidianas, consistente com os mecanismos conhecidos específicos de roedores, resultantes da intensificação da depuração da tiroxina hepática.

- Estudos de reprodução

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

A quetiapina não apresentou efeitos teratogênicos.

- Estudos de mutagenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kitapen® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica

A depressão está associada ao aumento de risco de ideação suicida, automutilação e comportamento suicida. Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Como a melhora clínica pode não ocorrer nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que a melhora ocorra. A experiência clínica demonstra que o risco de suicídio pode aumentar nos primeiros estágios da recuperação.

Outros transtornos psiquiátricos para os quais a quetiapina é prescrita também podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida.

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

Neutropenia e agranulocitose

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

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

Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia

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

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

Fatores Metabólicos

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

Doenças concomitantes

Kitapen® deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão.

Kitapen® pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose.

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

Disfagia

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

Convulsões

Durante os ensaios clínicos, convulsões ocorreram em 0,5% (20/3490) dos pacientes tratados com hemifumarato de quetiapina em comparação com 0,2% (2/954) no grupo placebo e 0,7% (4/527) no grupo controle com medicamento ativo. Tal como acontece com outros antipsicóticos, **Kitapen®** deve ser usado com precaução em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que potencialmente diminuam o limiar convulsivo, por exemplo, Alzheimer. As condições que diminuem o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes na população de 65 anos ou mais.

Sintomas extrapiramidais (EPS)

Em estudos clínicos placebo-controlados em esquizofrenia e mania bipolar, a incidência de EPS não foi diferente do placebo em toda a faixa de doses recomendada. Isto é um fator preditivo de que a quetiapina tenha menor potencial de induzir discinesia tardia em pacientes portadores de esquizofrenia e mania bipolar em comparação com agentes antipsicóticos típicos. Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência de EPS foi maior em pacientes tratados com quetiapina do que nos pacientes tratados com placebo (ver item "Reações Adversas" para taxas de EPS observadas em todas as indicações e idades).

Síndrome neuroléptica maligna

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

A avaliação diagnóstica dos pacientes com esta síndrome é complicada. Para chegar a um diagnóstico, é importante excluir os casos em que quadro clínico inclua tanto doença médica grave (por exemplo, pneumonia, infecção sistêmica, etc.) e não tratada ou sinais e

sintomas extrapiramidais (EPS) inadequadamente tratados. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem a toxicidade centro anticolinérgico, insolação, febre medicamentosa e patologia primária do Sistema Nervoso Central (SNC).

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

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

Discinesia tardia

Uma síndrome de movimentos discinéticos involuntários potencialmente irreversível pode se desenvolver em pacientes tratados com medicamentos antipsicóticos, incluindo quetiapina. Embora a prevalência da síndrome pareça ser maior entre idosos, especialmente mulheres idosas, não é possível confiar em estimativas de prevalência para prever, no início do tratamento antipsicótico, quais pacientes são propensos a desenvolver a síndrome. É desconhecido, se medicamentos antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia.

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

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

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

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

Prolongamento do intervalo QT

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

Cardiomiopatias e Miocardites

Cardiomiopatias e miocardites foram reportadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, entretanto a relação causal com a quetiapina não foi estabelecida. O tratamento com quetiapina, para pacientes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardites, deve ser reavaliado.

Reações Adversas Cutâneas Graves
Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnsons (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), Pustulose Exantemática Localizada Aguda (PELA), Eritema Multiforme (EM) e Reações ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) são reações adversas potencialmente fatais que foram reportadas durante a exposição à quetiapina. SCARs

normalmente são apresentadas com um ou mais dos seguintes sintomas: erupção cutânea extensa, que pode ser pruriginosa ou associada à pústulas, dermatite esfoliativa, febre, linfadenopatia e possível eosinofilia ou neutrofilia. Descontinue o uso de quetiapina caso ocorram Reações Adversas Cutâneas Graves.

Descontinuação

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

Uso indevido e abuso

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

Efeitos anticolinérgicos (muscarínico)

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

Kitapen® deve ser utilizado com cautela por pacientes recebendo medicamentos que apresentam efeitos anticolinérgicos (muscarínicos).

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

Interações

Ver também item Interações Medicamentosas.

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

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

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

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

Níveis de prolactina

Em dois estudos clínicos agudos placebo-controlados em pacientes pediátricos (de 10 a 17 anos), a incidência de pacientes que apresentaram níveis de prolactina normais na inclusão e que foi alterado para um valor clinicamente importante em qualquer momento

do estudo foi 11,3% (13,4% em meninos e 8,7% em meninas) no grupo quetiapina e 2,63% (4,0% em meninos e 0,0% em meninas) no grupo placebo.

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

Pacientes idosos com demência

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

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

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

A segurança e a eficácia de hemifumarato de quetiapina durante a gestação humana não foram estabelecidas. Foram relatados sintomas de abstinência neonatal após algumas gravidezes durante as quais a quetiapina foi usada. Portanto, **Kitapen®** só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos potenciais.

Foram publicados relatos sobre a excreção de quetiapina durante a amamentação, no entanto, o nível de excreção não foi consistente. As mulheres que estiverem amamentando devem ser aconselhadas a evitar a amamentação enquanto fazem uso de quetiapina.

Este medicamento contém LACTOSE.

Este medicamento contém lactose (5,175 mg/comprimido de 25 mg; 20,70 mg/comprimido de 100 mg; 41,40 mg/comprimido de 200 mg), portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Kitapen® deve ser utilizado com cautela em pacientes recebendo outras medicações com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos) (ver item “Advertências e Precauções”).

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando co-administrado com hemifumarato de quetiapina.

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

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

A quetiapina não induziu os sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo da antipirina. Entretanto, em um estudo de múltiplas doses em pacientes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante tratamento com carbamazepina (um conhecido 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 (medida pela AUC) para uma média de 13% da exposição durante administração da quetiapina em monoterapia; embora um maior efeito tenha sido observado em muitos pacientes. Como consequência desta interação, pode ocorrer diminuição da concentração plasmática de quetiapina e, consequentemente, um aumento da dose de **Kitapen®** deve ser considerado em cada paciente, dependendo da resposta clínica. Deve-se notar que a dose máxima diária recomendada de **Kitapen®** é 600 a 800 mg/dia dependendo da indicação (ver item “Posologia”).

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

Doses elevadas de **Kitapen®** podem ser necessárias para manter o controle dos sintomas psicóticos em pacientes que estejam recebendo concomitantemente **Kitapen®** e fenitoína ou outros indutores de enzimas hepáticas (por exemplo: barbituratos, rifampicina, etc.). Pode ser necessária a redução de dose de **Kitapen®** 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 os antidepressivos imipramina (um conhecido inibidor da CYP2D6) ou fluoxetina (um conhecido inibidor da CYP3A4 e da CYP2D6). Em estudos de múltiplas doses em voluntários sadios para avaliar a farmacocinética da quetiapina antes da administração e durante o tratamento com cetoconazol, a co-administração do cetoconazol resultou em aumento na média da $C_{máx}$ e da AUC da quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição da depuração oral média de 84%. A meia-vida média da quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas, mas o t_{max} médio ficou inalterado. Devido ao potencial para uma interação de magnitude semelhante em uso clínico, a dose de **Kitapen®** deve ser reduzida durante o uso concomitante de quetiapina e potentes inibidores da CYP3A4 (como antifúngicos do tipo azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz.

Kitapen® 25 mg, 100 mg e 200 mg têm validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas

Kitapen® 25 mg: comprimidos redondos, biconvexos e de cor pêssego.
Kitapen® 100 mg: comprimidos redondos, biconvexos e de cor amarela.
Kitapen® 200 mg: comprimidos redondos, biconvexos e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Kitapen® deve ser administrado por via oral, com ou sem alimentos.

- **Esquizofrenia, Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: Kitapen®** deve ser administrado duas vezes ao dia. No entanto, **Kitapen®** pode ser administrado três vezes ao dia em crianças e adolescentes dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

- **Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato: Kitapen®** deve ser administrado duas vezes ao dia.

- **Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: Kitapen®** deve ser administrado à noite, em dose única diária.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

- Esquizofrenia

Adolescentes (13 a 17 anos de idade)

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

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

Adultos

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

- Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

Adultos

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

- Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar

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

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

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

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

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

- Para tratamento de manutenção no transtorno bipolar em monoterapia

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

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **Kitapen®,** deve tomá-lo assim que se lembrar. Deverá tomar a próxima dose no horário habitual e não tomar uma dose dobrada.

Crianças e adolescentes

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

Insuficiência hepática

A quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, **Kitapen®** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática conhecida, especialmente durante o período inicial.

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

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose.

Idosos

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum (≥ 10%)	Alterações gastrointestinais	Boca seca
	Alterações gerais	Sintomas de abstinência por descontinuação [a, j]
	Investigações	Elevações dos níveis de triglicérides séricos [a, k]; Elevações do colesterol total (predominantemente LDL-colesterol) [a, l]; Diminuição de HDL colesterol [a, r]; Ganho de peso [c]; Diminuição da hemoglobina [s]
	Alterações do sistema nervoso	Tontura [a, e, q]; Sonolência [b, q]; Sintomas extrapiramidais [a, p]
Comum (≥ 1% - < 10%)	Alterações do sangue e sistema linfático	Leucopenia [a, x]
	Alterações cardíacas	Taquicardia [a,e]; Palpitações [t]
	Alterações visuais	Visão borrada
	Alterações gastrointestinais	Constipação; Dispepsia; Vômito[v]
	Alterações gerais	Astenia leve; Edema periférico; Irritabilidade; Pirexia

	Investigações	Elevações das alaninas aminotransaminases séricas (ALT) [d]; Elevações nos níveis de gama GT [d]; Redução da contagem de neutrófilos [a, g]; Aumento de eosinófilos [w]; Aumento da glicose no sangue para níveis hiperglicêmicos [a, h]; Elevações da prolactina sérica [o]; Diminuição do T4 total [u]; Diminuição do T4 livre [u]; Diminuição do T3 total [u]; Aumento do TSH [u]
	Alterações do sistema nervoso	Disartria
	Alterações do metabolismo e nutrição	Aumento do apetite
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia [t]
	Alterações vasculares	Hipotensão ortostática [a, e, q]
	Alterações psiquiátricas	Sonhos anormais e pesadelos
Incomum (≥ 0,1% - < 1%)	Alterações cardíacas	Bradicardia [y]
	Alterações gastrointestinais	Disfagia [a, i]
	Alterações do sistema imune	Hipersensibilidade
	Investigações	Elevações da aspartato aminotransferase sérica (AST) [d]; Diminuição da contagem de plaquetas [n]; Diminuição do T3 livre [u]
	Alterações do sistema nervoso	Convulsão [a]; Síndrome das pernas inquietas; Discinesia tardia [a]; Síncope [a, e, q]; Estado confusional
	Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinite
	Alterações renais e urinárias	Retenção urinária
Rara (≥ 0,01% - < 0,1%)	Alterações gerais	Síndrome neuroléptica maligna [a]; Hipotermia
	Distúrbios hepatobiliares	Hepatite (com ou sem icterícia)
	Investigações	Elevação dos níveis de creatino fosfoquinase no sangue [m]; Agranulocitose [z]
	Alterações psiquiátricas	Sonambulismo e outros eventos relacionados
	Alterações do sistema reprodutor e mamas	Priapismo; Galactorreia
	Alterações gastrointestinais	Obstrução intestinal / Íleo
Muito rara (< 0,01%)	Alterações do sistema imune	Reações anafiláticas [f]
	Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo	Rabdomiólise
Desconhecida	Distúrbios gerais e condições do local de administração	Abstinência neonatal [aa]
	Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PELA); Eritema Multiforme (EM); Vasculite cutânea

a) Ver item “Advertências”.
b) Pode ocorrer sonolência, normalmente durante as duas primeiras semanas de tratamento, e que geralmente é resolvida com a continuação da administração da quetiapina.
c) Baseado no aumento de ≥ 7% do peso corporal a partir do basal. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento, em adultos.
d) Foram observadas elevações assintomáticas (mudança de normal a ≥ 3 x ULN a qualquer momento) dos níveis das transaminases séricas (ALT – alanina aminotransferase, AST – aspartato aminotransferase) ou dos níveis de gama-GT em alguns pacientes recebendo quetiapina. Geralmente, esses aumentos foram reversíveis no decorrer do tratamento com quetiapina.
e) Assim como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora 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 de curta duração entre pacientes com contagem de neutrófilos basal ≥ 1,5 x 10^9/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos < 1,5 x 10^9/L foi de 1,9% em pacientes tratados com quetiapina em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo. A incidência ≥ 0,5 a < 1,0 x 10^9/L foi 0,2% em pacientes tratados com quetiapina e 0,2% em pacientes tratados com placebo. Em estudos clínicos conduzidos antes do aditamento ao protocolo para a descontinuação de pacientes com contagem de neutrófilos < 1,0 x 10^9/L devido ao tratamento, entre pacientes com contagem de neutrófilos basal ≥ 1,5 x 10^9/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência da contagem de neutrófilos < 0,5 x 10^9/L foi de 0,21% em pacientes tratados com quetiapina e 0% em pacientes tratados com placebo.
h) Glicemia de jejum ≥ 126mg/dL ou glicemia sem jejum ≥ 200mg/dL em pelo menos uma ocasião.
i) Aumento da taxa de disfagia com quetiapina versus placebo foi observado apenas nos estudos clínicos de depressão bipolar.
j) Em estudos clínicos de monoterapia placebo-controlados de fase aguda, que avaliaram os sintomas de descontinuação, a incidência agregada desses sintomas após a interrupção abrupta foi de 12,1% para quetiapina e 6,7% para o placebo. A incidência agregada dos eventos adversos individuais (ex.: insônia, náusea, cefaleia, diarreia, vômitos, tontura e irritabilidade) não excedeu 5,3% em qualquer grupo de tratamento e geralmente foi resolvida após 1 semana da descontinuação.
k) Triglicérides ≥ 200 mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 150 mg/dL (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.
l) Colesterol ≥ 240 mg/dL (em pacientes com idade ≥ 18 anos) ou ≥ 200 mg/dL (em pacientes com idade < 18 anos) em pelo menos uma ocasião.
m) Baseado em relatórios de eventos adversos em estudos clínicos, o aumento de creatino fosfoquinase no sangue não está associado à síndrome neuroléptica maligna.
n) Plaquetas ≤ 100 x 10^9/L em pelo menos uma ocasião.
o) Níveis de prolactina (pacientes com idade ≥ 18 anos): > 20µg/L em homens; > 30µg/L em mulheres a qualquer momento.
p) Ver texto descrito a seguir.
q) Pode levar a quedas.
r) HDL colesterol: < 40 mg/dL em homens; < 50 mg/dL em mulheres a qualquer momento.
s) Ocorreu diminuição de hemoglobina para ≤ 13 g/dL em homens e ≤ 12 g/dL em mulheres em pelo menos uma ocasião em 11% dos pacientes tomando quetiapina em todos os estudos, incluindo extensões abertas. Em estudos de curto prazo placebo-controlados, ocorreu diminuição de hemoglobina para ≤ 13 g/dL em homens e ≤ 12 g/dL em mulheres em pelo menos uma ocasião em 8,3% dos pacientes tomando quetiapina em comparação com 6,2% dos pacientes tomando placebo.
t) Esses relatos ocorreram frequentemente na presença de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
u) Baseado em mudanças a partir da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base para todos os ensaios clínicos. Mudanças no T_4 total, T_4 livre, T_3 total e T_3 livre são definidas como < 0,8 x LLN (pmol/L) e mudança de TSH é > 5 mUI/L em qualquer momento.
v) Baseado no aumento da taxa de vômito em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade).
w) Baseado em mudanças da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base em todos os ensaios clínicos. Alterações nos eosinófilos são definidas como ≥ 1 x 10^9 células/L em qualquer momento.
x) Baseado em mudanças da linha de base normal até o valor potencial clinicamente importante em qualquer momento após a linha de base em todos os ensaios clínicos. Alterações nos glóbulos brancos são definidas como ≤ 3 x 10^9 células/L em qualquer momento.
y) Pode ocorrer no tratamento ou perto do início do tratamento e estar associada à hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada em relatos de eventos adversos de bradicardia e em eventos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.
z) Com base na frequência de pacientes com neutropenia grave (< 0.5 x 10^9/L) e infecções durante todos os estudos clínicos de quetiapina.
aa) Ver item “Advertências e Precauções”.

Sintomas extrapiramidais

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

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 hemifumarato de quetiapina e 8% para o placebo; mania bipolar: 11,2% para hemifumarato de quetiapina e 11,4% para o placebo). Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo em depressão bipolar, a incidência agregada de EPS foi de 8,9% para hemifumarato de quetiapina em comparação com 3,8% para o placebo, embora a incidência de eventos adversos individuais (ex.: acatisia, alterações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, inquietação, contração muscular involuntária, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) ter sido geralmente baixa e não ter excedido 4% em qualquer grupo de tratamento.

Em estudos clínicos de longo prazo de esquizofrenia e transtornos afetivos bipolares, a incidência ajustada da exposição agregada de EPS devido ao tratamento foi similar entre a quetiapina e o placebo.

Níveis de hormônios tireoidianos

O tratamento com a quetiapina foi associado com diminuições relacionadas à dose dos níveis de hormônios da tireoide. Em estudos clínicos placebo-controlados de curto prazo, a incidência de alterações potenciais e clinicamente significativas dos níveis de hormônios da tireoide foram: T_4 total: 3,4% para a quetiapina versus 0,6% para o placebo; T_4 livre: 0,7% para a quetiapina versus 0,1% para o placebo; T_3 total : 0,54% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo e T_3 livre: 0,2% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo. A incidência de alterações no TSH foi de 3,2% para a quetiapina versus 2,7% para o placebo. Em estudos de monoterapia placebo-controlados de curto prazo, a incidência de alterações de reciprocidade, potencial e clinicamente significativas no T_3 e no TSH foi de 0,0% tanto para a quetiapina e quanto para o placebo e 0,1% para a quetiapina versus 0,0% para o placebo para as alterações no T_4 e no TSH. A redução do T_4 total e livre foi máxima nas primeiras seis semanas de tratamento com a quetiapina, sem redução adicional durante o tratamento de longo prazo. Em quase todos os casos, a interrupção do tratamento com a quetiapina foi associada com a reversão dos efeitos sobre T_4 total e livre, independentemente da duração do tratamento. Em oito pacientes, onde foi medida a TBG, os níveis de TBG não foram alterados.

Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)

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

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

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

(a) Níveis de prolactina (pacientes < 18 anos de idade): > 20µg/L em homens; > 26µg/L em mulheres a qualquer momento. Menos de 1% dos pacientes tiveram um aumento do nível de prolactina > 100µg/L.
(b) Baseado nos dados lineares clinicamente significativos (adaptados a partir dos critérios do National Institutes of Health) ou aumentos > 20 mmHg para pressão arterial sistólica ou > 10 mmHg para pressão arterial diastólica, a qualquer momento, em dois estudos agudos placebo-controlados (3-6 semanas) em crianças e adolescentes.

Ganho de peso em crianças e adolescentes

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

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

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

Sintomas extrapiramidais em crianças e adolescentes

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

monoterapia placebo-controlado de curto prazo em mania bipolar com crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade), a incidência agregada de EPS foi 3,6% para hemifumarato de quetiapina e 1,1% para o placebo.

Pancreatite

Pancreatite foi relatada nos estudos clínicos e durante a experiência pós-comercialização, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal. Entre os relatos pós-comercialização, muitos pacientes apresentaram fatores conhecidos por estarem associados à pancreatite, tais como aumento das triglicérides (ver item Advertências e precauções, Lipídeos), cálculos biliares e o consumo de álcool.

Constipação e obstrução intestinal

A constipação representa um fator de risco para a obstrução intestinal. Foram relatadas constipação e obstrução intestinal com o uso da quetiapina. Isto inclui relatos fatais em pacientes com alto risco de obstrução intestinal, incluindo aqueles que estavam recebendo múltiplas medicações concomitantes que reduzem a motilidade intestinal e/ou que podem não ter relatado sintomas de constipação.

Outros possíveis eventos

Outros possíveis eventos foram observados em ensaios clínicos com hemifumarato de quetiapina; porém, uma relação causal não foi estabelecida: agitação, ansiedade, faringite, prurido, dor abdominal, hipotensão postural, dor nas costas, febre, gastroenterite, hipertonia, espasmos, depressão, ambliopia, distúrbio da fala, hipotensão, corpo pesado, hipertensão, falta de coordenação, pensamentos anormais, ataxia, sinusite, sudorese, infecção do trato urinário, fadiga, letargia, congestão nasal, artralgia, parestesia, tosse, hipersonia, congestão nasal, doença do refluxo gastroesofágico, dor nas extremidades, perturbações do equilíbrio, hipoestesia, parkinsonismo, anorexia, abscesso no dente, epistaxe, agressão, rigidez musculoesquelética, superdosagem acidental, acne, palidez, desconforto no estômago, dor de ouvido, parestesia e sede.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a comercialização de hemifumarato de quetiapina. Como estas reações são relatadas voluntariamente por população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.
As reações adversas relatadas desde a introdução no mercado, que foram temporalmente relacionados à terapia com quetiapina, incluem: reação anafilática, cardiomiopatia, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (HID), hiponatremia, miocardite, enurese noturna, pancreatite, amnésia retrógrada, rabdomiólise, síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), e necrólise epidérmica tóxica (NET).

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

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

Tratamento da superdose

Não há antídoto específico para a quetiapina. Em casos de intoxicação grave, a possibilidade do envolvimento de múltiplos fármacos deve ser considerada e recomenda-se procedimentos de terapia intensiva, incluindo estabelecimento e manutenção de vias aéreas desobstruídas, garantindo oxigenação e ventilação adequadas, e monitoração e suporte do sistema cardiovascular. Neste contexto, relatórios publicados na definição de sintomas anticolinérgicos, descrevem uma reversão dos efeitos graves sobre o SNC, incluindo coma e delírio, com a administração de fisostigmina intravenosa (1-2 mg), com monitoramento contínuo do ECG.

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

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS: 1.0974.0325
Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Jr.
CRF-SP nº 5143.

Registrado por
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av Paulo Ayres 280 Taboão da Serra SP
06767-220 CNPJ 49.475.833/0001-06
SAC 0800 724 6522
Indústria Brasileira

hemifumarato de quetiapina 25 mg:
Fabricado por:
Farmoquímica S/A
Rio de Janeiro - RJ

hemifumarato de quetiapina 100 mg e 200 mg:
Fabricado por:
Biolab Farma Genéricos Ltda.
Rio de Janeiro – RJ

RECICLÁVEL

Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/10/2021	-	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Texto Inicial	VP/VPS	Embalagens contendo 7 e 30 comprimidos revestidos de 25 mg, 100 mg ou 200 mg.