

## **Anexo III**

### **Resumo das características do medicamento, Rotulagem e folheto informativo**

Nota:

Este resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo é o resultado do procedimento de arbitragem ao qual corresponde esta decisão da Comissão.

A informação do medicamento poderá ser posteriormente atualizada pela Autoridade Competente do Estado Membro em articulação com o Estado Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos previstos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg comprimidos revestidos por película  
Seroquel 100 mg comprimidos revestidos por película  
Seroquel 150 mg comprimidos revestidos por película  
Seroquel 200 mg comprimidos revestidos por película  
Seroquel 300 mg comprimidos revestidos por película  
Seroquel Embalagem de início de 3 Dias (Pack combinado)  
Seroquel Embalagem de início de 4 Dias

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Seroquel 25 mg contém 25 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 18 mg de lactose (anidra) por comprimido

Seroquel 100 mg contém 100 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 20 mg de lactose (anidra) por comprimido

Seroquel 150 mg contém 150 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 29 mg de lactose (anidra) por comprimido

Seroquel 200 mg contém 200 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 39 mg de lactose (anidra) por comprimido

Seroquel 300 mg contém 300 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 59 mg de lactose (anidra) por comprimido

Seroquel 3-Day Starterpack (combined pack) contém 6 comprimidos de Seroquel 25 mg e 2 comprimidos de Seroquel 100 mg

Seroquel 4-Day Starterpack (combined pack) contém 6 comprimidos de Seroquel 25 mg, 3 comprimidos de Seroquel 100 mg e 1 comprimido de Seroquel 200 mg

Para lista completa de excipientes ver secção 6.1

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Seroquel 25 mg são cor de pêssego, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 25 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 100 mg são de cor amarela, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 100 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 150 mg são de cor amarela pálida, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 150 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 200 mg são de cor branca, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 200 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 300 mg são de cor branca, em forma de cápsula e têm a gravação SEROQUEL numa das faces e 300 na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Seroquel está indicado para:

- tratamento da Esquizofrenia
- tratamento da perturbação bipolar:
  - Para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar.
  - Para o tratamento de episódios depressivos *major* na perturbação bipolar.
  - Para a prevenção das recorrências de episódios maníacos ou depressivos em doentes com perturbação bipolar que responderam anteriormente ao tratamento com quetiapina.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

Para cada indicação existem diferentes esquemas posológicos. Assim, é necessário assegurar que os doentes recebem informação clara relativa à dosagem adequada à sua situação.

Seroquel pode ser administrado, com ou sem alimentos.

##### **Adultos:**

##### **Para o tratamento da esquizofrenia**

Para o tratamento da esquizofrenia, Seroquel deve ser administrado duas vezes por dia. A dose diária total nos primeiros quatro dias da terapêutica é de 50 mg (Dia 1), 100 mg (Dia 2), 200 mg (Dia 3) e 300 mg (Dia 4). A partir do Dia 4, a dose deve ser titulada até à dose habitualmente eficaz de 300 a 450 mg/dia. A dose pode ser ajustada em função da resposta clínica e tolerabilidade de cada doente, no intervalo de 150 a 750 mg/dia.

##### **Para o tratamento dos episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar**

Para o tratamento de episódios maníacos associados à perturbação bipolar, Seroquel deve ser administrado duas vezes por dia. A dose diária total nos primeiros quatro dias da terapêutica é de 100 mg (Dia 1), 200 mg (Dia 2), 300 mg (Dia 3) e 400 mg (Dia 4). Qualquer ajuste posológico adicional até atingir 800 mg/dia no Dia 6 deverá ser efetuado em incrementos máximos de 200 mg/dia.

A dose pode ser ajustada em função da resposta clínica e da tolerabilidade de cada doente, no intervalo de 200 a 800 mg/dia. A dose eficaz habitual varia entre 400 e 800 mg/dia.

##### **Para o tratamento dos episódios depressivos *major* na perturbação bipolar**

Seroquel deve ser administrado uma vez por dia, ao deitar. A dose diária total nos primeiros quatro dias de terapêutica é de 50 mg (Dia 1), 100 mg (Dia 2), 200 mg (Dia 3) e 300 mg (Dia 4). A dose diária recomendada é de 300 mg. Em ensaios clínicos, não foi observado qualquer benefício adicional no grupo de 600 mg em comparação com o grupo de 300 mg (ver secção 5.1). Doentes específicos podem beneficiar da dose de 600 mg. Doses superiores a 300 mg devem ser iniciadas por médicos com experiência no tratamento da perturbação bipolar. Em doentes específicos, na presença de problemas de tolerância, os ensaios clínicos indicaram que poderá ser considerada uma redução de dose até um mínimo de 200 mg.

##### **Para a prevenção das recorrências na perturbação bipolar**

Para a prevenção das recorrências de episódios maníacos, mistos ou depressivos na perturbação bipolar, os doentes que responderam ao tratamento com quetiapina para o tratamento agudo da perturbação bipolar devem continuar a terapêutica com a mesma dose. A dose pode ser ajustada, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada doente, no intervalo de 300 mg a 800 mg/dia, administrada duas vezes por dia. É importante que seja utilizada a dose eficaz mais baixa, como terapêutica de manutenção.

##### **Idosos:**

Tal como com outros antipsicóticos, Seroquel deve ser utilizado com precaução nos idosos, especialmente durante o período inicial de tratamento. Poderá ser necessário efetuar uma titulação mais lenta da dose e a dose terapêutica diária poderá ser inferior à usada em doentes mais jovens, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade de cada doente. A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em 30-50% em doentes idosos em comparação com os doentes mais jovens.

A eficácia e segurança não foram avaliadas em doentes com idade superior a 65 anos com episódios depressivos no contexto da perturbação bipolar.

### **População pediátrica**

Não se recomenda a utilização de Seroquel em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados para suportar a sua utilização neste grupo etário. A evidência disponível com base em ensaios clínicos controlados com placebo, encontra-se referida nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

### **Compromisso renal:**

Não é necessário efetuar ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

### **Compromisso hepático:**

A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado. Assim, Seroquel deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático conhecido, especialmente durante o período inicial do tratamento. Os doentes com compromisso hepático conhecido devem iniciar o tratamento com 25 mg/dia. A dosagem deverá ser aumentada diariamente em incrementos de 25-50 mg/dia até à dosagem eficaz, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade de cada doente.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento.

A administração concomitante de inibidores do citocromo P450 3A4, tais como inibidores da protease-VIH, fármacos antifúngicos do grupo azol, eritromicina, claritromicina e nefazodona, está contraindicada (ver também secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Como Seroquel tem várias indicações, o perfil de segurança deverá ser considerado em função do diagnóstico individual do doente e da dose a ser administrada.

### **População pediátrica**

Não se recomenda a utilização de quetiapina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados para suportar a sua utilização neste grupo etário. Ensaios clínicos com quetiapina demonstraram que, adicionalmente ao perfil de segurança conhecido, identificado em adultos (ver secção 4.8), alguns acontecimentos adversos ocorreram com uma frequência mais elevada em crianças e adolescentes comparativamente a adultos (aumento do apetite, aumentos dos níveis séricos de prolactina, vômitos, rinite e síncope) ou podem ter implicações diferentes para crianças e adolescentes (sintomas extrapiramidais e irritabilidade) e foi identificado um que não tinha sido previamente observado em estudos com adultos (aumento da pressão sanguínea). Foram também observadas alterações dos testes da função da tiroide, em crianças e adolescentes.

Adicionalmente, as implicações a longo prazo relativas à segurança do tratamento com quetiapina, no crescimento e maturação, não foram estudadas para além das 26 semanas. Implicações a longo prazo no desenvolvimento cognitivo e comportamental não são conhecidas.

Em ensaios clínicos controlados com placebo, realizados em crianças e adolescentes, a quetiapina foi associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP) comparativamente a placebo, em doentes tratados para a esquizofrenia, mania bipolar e depressão bipolar (ver secção 4.8).

### **Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico**

A depressão, na perturbação bipolar, está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoflagelação e suicídio (eventos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Considerando que podem não ocorrer melhorias durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente até ocorrência de melhoria. A experiência geral clínica indica que o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Adicionalmente, os médicos devem considerar o risco potencial de eventos relacionados com suicídio após cessação abrupta do tratamento com quetiapina, devido a fatores de risco conhecidos para a doença que está a ser tratada.

Outras doenças psiquiátricas para as quais quetiapina é prescrita podem também estar associadas a um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio. Adicionalmente, estas doenças podem ser comórbidas com episódios depressivos *major*. As mesmas precauções observadas ao tratar doentes com episódios depressivos *major* devem, como tal, ser observadas ao tratar doentes com outras perturbações psiquiátricas.

Doentes com uma história de eventos relacionados com suicídio, ou aqueles que exibem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, são reconhecidos como tendo um risco superior de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, e devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos, controlados com placebo, de medicamentos antidepressivos em doentes adultos com perturbações psiquiátricas, mostrou um risco acrescido de comportamento suicida com antidepressivos comparativamente ao placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos.

A terapêutica medicamentosa deve ser acompanhada de uma supervisão cuidada dos doentes, em particular, aqueles em elevado risco, especialmente na fase inicial de tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e cuidadores dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorização de qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas, e alterações não usuais de comportamento e para procurar aconselhamento médico imediatamente caso esses sintomas ocorram.

Em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo, em doentes com episódios depressivos *major* na perturbação bipolar, foi observado um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo (3,0% vs 0%, respetivamente).

### **Risco Metabólico**

Dado o risco observado de agravamento do seu perfil metabólico, incluindo alterações no peso, glicemia (ver hiperglicemia) e lípidos, os quais foram identificados em estudos clínicos, os parâmetros metabólicos do doente devem ser avaliados no início do tratamento e alterações destes parâmetros devem ser controladas regularmente durante o decorrer do tratamento. O agravamento destes parâmetros deve ser tratado de forma clinicamente apropriada (ver também secção 4.8).

### **Sintomas extrapiramidais:**

Em ensaios clínicos controlados com placebo em doentes adultos, a quetiapina foi associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP), comparativamente ao placebo em doentes tratados para episódios depressivos *major* na perturbação bipolar (ver secções 4.8 e 5.1).

A utilização de quetiapina tem sido associada ao desenvolvimento de acatísia, caracterizada por uma irrequietude subjetivamente desagradável ou angustiante e pela necessidade de movimento frequente acompanhado pela incapacidade de se sentar ou ficar quieto. É mais frequente acontecer nas primeiras semanas de tratamento. Em doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

**Discinesia tardia:**

Se surgirem sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento com quetiapina. Os sintomas de discinesia tardia podem agravar ou mesmo surgir após a suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

**Sonolência e tonturas:**

O tratamento com quetiapina foi associado a sonolência e sintomas relacionados, tais como sedação (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos no tratamento de doentes com depressão bipolar, o início ocorreu normalmente nos primeiros 3 dias de tratamento com uma intensidade predominantemente ligeira a moderada. Os doentes que sofrem de sonolência de intensidade grave podem necessitar de contacto mais frequente para um mínimo de 2 semanas após o início da sonolência, ou até que os sintomas melhorem, podendo ser necessário considerar a suspensão do tratamento.

**Hipotensão ortostática:**

O tratamento com quetiapina tem sido associado a hipotensão ortostática e tonturas relacionadas (ver secção 4.8) que, tal como a sonolência, surgem, usualmente, durante o período de titulação da dose inicial. Este efeito pode aumentar a ocorrência de ferimentos acidentais (quedas), especialmente na população idosa. Consequentemente, os doentes devem ser aconselhados a ser prudentes até estarem familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida, doença cerebrovascular ou outras situações de predisposição para hipotensão. Deve ser considerada uma redução da dose ou uma titulação mais gradual se ocorrer hipotensão ortostática, especialmente em doentes com história de doença cardiovascular.

**Convulsões:**

Em ensaios clínicos controlados não se verificaram diferenças na incidência de convulsões em doentes tratados com quetiapina ou placebo. Não estão disponíveis dados relativos à incidência de convulsões em doentes com história de doença convulsiva. Tal como com outros antipsicóticos, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com história clínica de convulsões (ver secção 4.8).

**Síndrome maligna dos neurolépticos:**

A síndrome maligna dos neurolépticos tem sido associada ao tratamento antipsicótico, incluindo quetiapina (ver secção 4.8). As manifestações clínicas incluem hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, instabilidade autonómica e aumento dos níveis de creatina fosfoquinase. Neste caso, o tratamento com quetiapina deve ser interrompido e instituído tratamento médico adequado.

**Neutropenia grave e agranulocitose:**

Foi notificada neutropenia grave (contagem de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ) em ensaios clínicos com quetiapina. A maioria dos casos de neutropenia grave ocorreu nos dois meses após início da terapêutica com quetiapina. Não existiu aparente relação com a dose. Durante a experiência pós-comercialização, alguns casos foram fatais. Os possíveis fatores de risco para a neutropenia incluem contagem de leucócitos (WBC) baixa pré-existente e história de neutropenia induzida por fármacos. No entanto, ocorreram alguns casos de neutropenia em doentes sem fatores de risco pré-existentes. A quetiapina deve ser suspensa em doentes com uma contagem de neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/L$ . Os doentes devem ser observados para sinais e sintomas de infeção, e as contagens de neutrófilos devem ser seguidas (até excederem  $1,5 \times 10^9/L$ ) (ver secção 5.1).

A neutropenia deve ser considerada em doentes que se apresentem com infeção ou febre, particularmente na ausência de fatores de predisposição óbvios e, deve ser tratada de forma clinicamente apropriada.

Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente o aparecimento de sinais/sintomas consistentes com agranulocitose ou infeção (p. ex. febre, fraqueza, letargia ou faringite) em qualquer momento, durante a terapêutica com Seroquel. Estes doentes devem fazer, prontamente, a WBC e determinação do número absoluto de neutrófilos (ANC), especialmente na ausência de fatores de predisposição.

### **Interações**

Ver também secção 4.5.

O uso concomitante de quetiapina com fármacos fortemente indutores das enzimas hepáticas, tais como a carbamazepina ou a fenitoína, diminui significativamente a concentração plasmática de quetiapina, o que poderá afetar a eficácia da terapêutica com quetiapina. Em doentes que estejam a tomar fármacos indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com quetiapina deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de quetiapina se sobrepõem aos riscos associados à retirada do fármaco indutor da enzima hepática. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (p.ex: valproato de sódio).

### **Peso**

O aumento de peso foi notificado em doentes que foram tratados com quetiapina, e deve ser monitorizado e gerido de forma clinicamente apropriada, de acordo com as recomendações de utilização de antipsicóticos (ver Secções 4.8 e 5.1).

### **Hiperglicemia**

Hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação da diabetes ocasionalmente associada a cetoacidose ou coma foi notificada raramente, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Em alguns casos, um aumento prévio no peso corporal foi notificado, pelo que poderá ser um fator de predisposição. Recomenda-se uma monitorização clínica adequada, de acordo com as recomendações utilizadas para o uso de antipsicóticos. Doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo quetiapina, devem ser observados para identificação de sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser monitorizados regularmente, para controlo do aumento da glucose. O peso deve ser monitorizado regularmente.

### **Lípidos**

Foram observados aumentos nos triglicéridos, colesterol LDL e colesterol total, e diminuições no colesterol HDL, em ensaios clínicos com quetiapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas deverão ser tratadas como apropriado clinicamente.

### **Prolongamento do intervalo QT**

Em ensaios clínicos e se utilizada de acordo com o Resumo das Características do Medicamento, a quetiapina não esteve associada ao aumento absoluto persistente do intervalo QT. Em pós-comercialização, o prolongamento do intervalo QT foi notificado com quetiapina em doses terapêuticas (ver Secção 4.8) e em sobredosagem (ver secção 4.9). Tal como com outros antipsicóticos, devem tomar-se precauções quando a quetiapina é prescrita a doentes com doença cardiovascular ou história familiar de prolongamento do intervalo QT. Também é necessária precaução quando a quetiapina é prescrita tanto com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, ou em associação com neurolépticos, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome do intervalo QT prolongado congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia do miocárdio, hipocaliemia ou hipomagnesemia (ver secção 4.5).

### **Cardiomiopatia e miocardite**

Foram notificados casos de cardiomiopatia e miocardite em ensaios clínicos e durante o período pós-comercialização, no entanto, não foi estabelecida uma relação de causalidade com a quetiapina. O tratamento com quetiapina deve ser reavaliado em doentes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardite.

### **Interrupção da Terapêutica**

Sintomas de abstinência agudos como insónia, náuseas, cefaleia, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade foram descritos após suspensão abrupta de quetiapina. É aconselhável a suspensão gradual da terapêutica pelo menos durante um período mínimo de uma a duas semanas (ver secção 4.8).

### **Doentes idosos com psicose associada a demência**

Quetiapina não está aprovada para o tratamento da psicose associada a demência.

Em ensaios clínicos aleatorizados, controlados com placebo, realizados na população com demência com alguns antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento do risco de ocorrência de acontecimentos adversos cerebrovasculares de cerca de 3 vezes. Desconhece-se o mecanismo para este aumento não é conhecido. Um risco acrescido não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou outras populações de doentes. A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes que apresentam fatores de risco para AVC.

Numa meta-análise de antipsicóticos atípicos, foi notificado que doentes idosos com psicose associada a demência apresentam um risco acrescido de morte comparativamente ao placebo. Todavia, em dois estudos, de 10 semanas, controlados com placebo, na mesma população (n=710; média de idades: 83 anos; intervalo: 56-99 anos) a incidência de mortalidade em doentes tratados com quetiapina foi de 5,5% versus 3,2% no grupo placebo. Os doentes nestes ensaios morreram por uma variedade de causas consistentes com as expectativas para esta população. Estes dados não permitem estabelecer uma relação causal entre o tratamento com quetiapina e a morte de doentes idosos com demência.

### **Disfagia**

Foi notificada disfagia (ver secção 4.8) com quetiapina. A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

### **Obstipação e obstrução intestinal**

A obstipação representa um fator de risco para a obstrução intestinal. Foram notificados casos de obstipação e obstrução intestinal com quetiapina (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Estes incluem casos fatais em doentes com risco acrescido de obstrução intestinal, incluindo doentes em tratamento com medicação concomitante múltipla que diminui a motilidade intestinal e/ou que podem não notificar sintomas de obstipação. Os doentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização cuidadosa e tratamento urgente.

### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco para o TEV, todos os possíveis fatores de risco para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com quetiapina e devem ser adotadas medidas preventivas.

### **Pancreatite**

A pancreatite tem sido notificada em ensaios clínicos e durante a fase de pós-comercialização. De entre as notificações pós-comercialização, enquanto nem todos os casos foram afetados por variáveis de confundimento devido a fatores de risco, muitos doentes tinham fatores que se sabe estarem associados com pancreatite, tais como triglicéridos aumentados (ver secção 4.4), cálculos biliares e consumo de álcool.

### **Informação adicional**

Os dados sobre a quetiapina em associação com valproato semissódico ou lítio nos episódios maníacos agudos moderados a graves são limitados; contudo a terapêutica combinada foi bem tolerada (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados mostraram um efeito cumulativo às 3 semanas.

## **Lactose**

Os comprimidos de Seroquel contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dados os efeitos primários da quetiapina sobre o sistema nervoso central, a quetiapina deve ser administrada com precaução em associação com outros medicamentos de ação central e com o álcool.

O citocromo P450 (CYP) 3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de quetiapina (dose de 25 mg) com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, causou um aumento de 5 a 8 vezes na AUC da quetiapina. Com base neste facto, é contraindicada a administração de quetiapina concomitantemente com inibidores da CYP3A4. Também não é recomendado o consumo de sumo de toranja durante a terapêutica com quetiapina.

Num ensaio clínico de doses múltiplas em doentes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante o tratamento com carbamazepina (um conhecido indutor das enzimas hepáticas), a administração concomitante de carbamazepina aumentou significativamente a depuração da quetiapina. Este aumento da depuração reduziu a exposição sistémica à quetiapina (de acordo com a AUC) para uma média de 13% da exposição registada durante a administração de quetiapina isoladamente, embora tenha sido observado um efeito superior em alguns doentes. Em consequência desta interação, pode ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas, o que poderá afetar a eficácia da terapêutica com quetiapina. A administração concomitante de quetiapina e fenitoína (outro indutor enzimático microsossomal) causou um aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 450%. Em doentes que estejam a tomar fármacos indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com quetiapina deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de quetiapina se sobrepõem aos riscos associados à retirada do indutor da enzima hepática. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (p.ex: valproato de sódio) (ver secção 4.4).

A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada pela administração concomitante dos antidepressivos imipramina (um conhecido inibidor da CYP 2D6) ou fluoxetina (um conhecido inibidor da CYP 3A4 e CYP 2D6).

A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada pela administração concomitante com os antipsicóticos risperidona ou haloperidol. A administração concomitante de quetiapina e tioridazina causou um aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 70%.

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após administração concomitante com cimetidina.

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando administrado concomitantemente com quetiapina.

Num estudo de 6 semanas, aleatorizado, de lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel XR em doentes adultos com mania aguda, observou-se uma incidência superior de acontecimentos relacionados com efeitos extrapiramidais (em particular tremores), sonolência e aumento de peso no grupo tratado em associação com lítio comparativamente ao grupo tratado em associação com placebo (ver secção 5.1).

A farmacocinética do valproato de sódio e da quetiapina não sofreu uma alteração clinicamente relevante quando administrados concomitantemente. Num estudo retrospectivo em crianças e adolescentes que tomaram valproato, quetiapina, ou ambos, verificou-se uma maior incidência de leucopenia e neutropenia no grupo que tomou a associação versus os grupos de monoterapia.

Não foram efetuados estudos formais de interações com os medicamentos cardiovasculares vulgarmente utilizados.

A quetiapina deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com medicamentos conhecidos por originar desequilíbrio eletrolítico ou por aumentarem o intervalo QT.

Foram notificados resultados de falsos positivos em imunoensaios enzimáticos para a metadona e antidepressivos tricíclicos em doentes a tomar quetiapina. Os resultados questionáveis de imunoensaios de rastreio devem ser confirmados por uma técnica cromatográfica apropriada.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

###### *Primeiro trimestre*

A quantidade moderada de dados publicados de exposição durante a gravidez (ou seja, entre 300-1.000 resultados de gravidez), incluindo notificações individuais e alguns estudos observacionais não sugere um risco acrescido de malformações devido ao tratamento. No entanto, com base em todos os dados disponíveis, não pode retirar-se uma conclusão definitiva. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Assim, a quetiapina, deve apenas ser utilizada durante a gravidez, se os benefícios justificarem os potenciais riscos.

###### *Terceiro trimestre*

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo quetiapina) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

##### Amamentação

Com base em dados muito limitados de relatórios publicados relativos à excreção de quetiapina no leite materno, a excreção de quetiapina em doses terapêuticas parece ser inconsistente. Devido à ausência de dados robustos, deve tomar-se a decisão de suspender a amamentação ou o tratamento com Seroquel, tendo em conta os benefícios da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

##### Fertilidade

Os efeitos da quetiapina na fertilidade humana não foram avaliados. Verificaram-se efeitos relacionados com o aumento dos níveis de prolactina em ratos, embora estes não sejam diretamente relevantes para o humano (ver secção 5.3 dados pré-clínicos).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Dados os seus efeitos primários sobre o sistema nervoso central, a quetiapina pode interferir com atividades que requerem estado de alerta mental. Portanto, deve-se recomendar aos doentes para não conduzirem nem operarem máquinas até ser conhecida a sua suscetibilidade individual.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas com quetiapina ( $\geq 10\%$ ) são sonolência, tonturas, cefaleia, boca seca, sintomas de abstinência (suspensão), elevação dos níveis de triglicerídeos séricos, elevação do colesterol total (predominantemente o colesterol LDL), diminuição do colesterol HDL, aumento de peso, diminuição da hemoglobina e sintomas extrapiramidais.

A incidência de RAMs associadas à terapêutica com quetiapina, está indicada na tabela seguinte (Tabela 1), de acordo com o formato recomendado pelo Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

**Tabela 1 RAMs associadas ao tratamento com quetiapina**

A frequência dos acontecimentos adversos está convencionada da seguinte maneira: **Muito frequentes** ( $\geq 1/10$ ), **frequentes** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), **pouco frequentes** ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), **raros** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), **muito raros** ( $< 1/10.000$ ) e **desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Hemoglobina diminuída <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1,28</sup> , número de neutrófilos diminuído, eosinófilos aumentados <sup>27</sup>	Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas diminuído <sup>13</sup>	Agranulocitose <sup>26</sup>		Neutropenia <sup>1</sup>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas cutâneas)		Reação anafilática <sup>5</sup>	
<i>Doenças endócrinas</i>		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , diminuição da T4 total <sup>24</sup> , diminuição da T4 livre <sup>24</sup> , diminuição da T3 total <sup>24</sup> , aumento da TSH <sup>24</sup>	Diminuição da T3 livre <sup>24</sup> , hipotireoidismo <sup>21</sup>		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Aumento dos níveis séricos de triglicerídeos <sup>10,30</sup> , aumento do colesterol total (predominantemente o LDL-colesterol) <sup>11,30</sup> , diminuição do HDL-colesterol <sup>17,30</sup> , aumento de peso <sup>8,30</sup>	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicêmicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Diabetes Mellitus <sup>1,5</sup>	Síndrome metabólico <sup>29</sup>	Exacerbação da diabetes pré-existente	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Sonhos anormais e pesadelos, ideação suicida e comportamento suicida <sup>20</sup>		Sonambulismo e reações relacionadas tais como somnolência e perturbações alimentares ligadas ao sono		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas <sup>4, 16</sup> , sonolência <sup>2, 16</sup> , cefaleia,	Disartria	Convulsões <sup>1</sup> , síndrome das pernas inquietas,			

<b>CSO</b>	<b>Muito Frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
	sintomas extrapiramidais <sup>1, 21</sup>		discinesia tardia <sup>1,5</sup> , síncope <sup>4,16</sup>			
<i>Cardiopatias</i>		Taquicardia <sup>4</sup> , palpitações <sup>23</sup>	Prolongamento do intervalo QT <sup>1,12,18</sup> , bradicardia <sup>32</sup>			
<i>Afeções oculares</i>		Visão turva				
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão ortostática <sup>4,16</sup>		Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Dispneia <sup>23</sup>	Rinite			
<i>Doenças Gastro-intestinais</i>	Boca seca	Obstipação, dispepsia, vômito <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatite <sup>1</sup> , obstrução intestinal/íleo		
<i>Afeções hepatobiliares</i>		Elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT) <sup>3</sup> , aumento dos níveis de gama-GT <sup>3</sup>	Elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) <sup>3</sup>	Icterícia <sup>5</sup> , hepatite		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					Angioedema <sup>5</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>					Rabdomiólise	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Retenção urinária			
<i>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</i>						Síndrome neonatal de abstinência de fármacos <sup>31</sup>
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Disfunção sexual	Priapismo, galactorreia, tumefação mamária, distúrbios menstruais		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Sintomas de abstinência de terapêutica <sup>1,9</sup>	Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade, pirexia		Síndrome maligna dos neurolépticos <sup>1</sup> , hipotermia		
<i>Exames complementares de Diagnóstico</i>				Aumento da creatina fosfoquinase no sangue <sup>14</sup>		

1. Ver secção 4.4.

2. Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.
3. Foram observadas elevações assintomáticas (alteração do valor normal para >3X LSN (Limite Superior Normal) em qualquer altura) nas transaminases séricas (ALT, AST) ou nos níveis de gama-GT em alguns doentes tratados com quetiapina. Estas elevações foram geralmente reversíveis com a continuação do tratamento com quetiapina.
4. Tal como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa adrenérgica, a quetiapina pode frequentemente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, em alguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
5. O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização.
6. Glucose no sangue em jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) ou glucose no sangue pós-prandial  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) em pelo menos uma ocasião.
7. Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar
8. Com base no aumento >7% da massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento em adultos.
9. Os seguintes sintomas de abstinência, foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos agudos controlados com placebo em monoterapia, que avaliaram como sintomas de abstinência: insónia, náuseas, cefaleia, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente uma semana após a suspensão.
10. Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião.
11. Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) no colesterol LDL. A variação média entre doentes que sofreram este aumento foi de 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
12. Ver texto abaixo.
13. Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9$ /L em pelo menos uma ocasião.
14. Tendo como base as notificações de acontecimentos adversos em ensaios clínicos, de aumento da creatina fosfoquinase no sangue não associado à síndrome maligna dos neurolépticos.
15. Níveis de prolactina (doentes >18 anos de idade): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >30 mcg/L (>1304,34 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura.
16. Pode originar quedas.
17. Colesterol HDL: homens <40 mg/dL (1,025 mmol/L); mulheres <50 mg/dL (1,282 mmol/L) em qualquer momento.
18. Incidência de doentes com QTc alterado de <450 msec para  $\geq 450$  msec com um aumento de  $\geq 30$  msec. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes que sofreram uma alteração para um nível clinicamente significativo foi similar entre a quetiapina e placebo.
19. Alteração de valores >132 mmol/L para  $\leq 132$  mmol/L pelo menos em uma situação.
20. Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com quetiapina ou logo após interrupção da terapêutica (ver Secções 4.4 e 5.1).
21. Ver secção 5.1.
22. A diminuição da hemoglobina para  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) nos homens,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer ocasião foi -1,50 g/dL.
23. Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
24. Com base em alterações desde o valor inicial, normal, até valores com potencial clinicamente relevante a qualquer momento, após o valor inicial em todos os ensaios clínicos. Alterações na T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidas como <0,8 x LLN (pmol/L) e alterações da TSH >5 mIU/L a qualquer momento.
25. Com base no aumento da taxa de vômito em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade).

26. Baseado nas alterações dos valores iniciais de neutrófilos de  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , para  $< 0,5 \times 10^9/L$  a qualquer momento durante o tratamento e baseado em doentes com neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) e infeção durante todos os ensaios clínicos com quetiapina (ver Secção 4.4).
27. Baseado na alteração dos valores basais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento pós valores basais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos eosinófilos estão definidas como  $> 1 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.
28. Baseado na alteração dos valores iniciais normais para valores potencialmente clinicamente relevantes em qualquer momento após valores iniciais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos glóbulos brancos estão definidas como  $\leq 3 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.
29. Baseado nas notificações de acontecimentos adversos de síndrome metabólica a partir de todos os ensaios clínicos com quetiapina.
30. Em alguns doentes, foi observado em estudos clínicos agravamento de mais do que um fator metabólico: peso corporal, glicemia e lípidos (ver secção 4.4).
31. Ver secção 4.6.
32. Pode ocorrer no início ou próximo do início do tratamento e estar associada com hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada na notificação de acontecimentos adversos de bradicardia e acontecimentos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e “torsade de pointes” com a utilização de neurolépticos, considerados como sendo um efeito de classe.

### População pediátrica

Para crianças e adolescentes, devem ser consideradas as mesmas RAMs descritas acima para os adultos. A tabela seguinte resume as RAMs que ocorrem numa categoria de frequência mais elevada em doentes crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade) do que na população adulta, ou RAMs que não foram identificadas na população adulta.

**Tabela 2 RAMs associadas à terapêutica com quetiapina que ocorrem com uma frequência superior em crianças e adolescentes relativamente aos adultos, ou não identificadas na população adulta**

As frequências das reações adversas estão convencionadas da seguinte maneira: Muito frequentes ( $> 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ).

CSO	Muito frequentes	Frequentes
<i>Doenças endócrinas</i>	Aumento da prolactina <sup>1</sup>	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Aumento do apetite	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Sintomas extrapiramidais <sup>3,4</sup>	Síncope
<i>Vasculopatias</i>	Aumento da tensão arterial <sup>2</sup>	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Rinite
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Vómito	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		Irritabilidade <sup>3</sup>

1. Níveis de prolactina (doentes  $< 18$  anos de idade):  $> 20$  mcg/L ( $> 869,56$  pmol/L) nos homens;  $> 26$  mcg/L ( $> 1130,428$  pmol/L) nas mulheres em qualquer altura. Menos de 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina para  $> 100$  mcg/L.

2. Baseado nas alterações acima dos limites clinicamente significativos (adaptado dos critérios do *National Institutes of Health*) ou aumentos  $> 20$  mmHg para a pressão sistólica ou  $> 10$  mmHg para a pressão diastólica em qualquer altura em dois ensaios clínicos de fase aguda (3-6 semanas) controlados com placebo realizados em crianças e adolescentes.

3. Nota: A frequência é consistente com o observado em adultos, no entanto, pode estar associada a implicações clínicas diferentes em crianças e adolescentes, em comparação com os adultos.
4. Ver secção 5.1.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

De um modo geral, os sinais e sintomas notificados foram os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos desta substância ativa, ou seja, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão. A sobredosagem pode levar ao prolongamento do intervalo QT, convulsões, estado de mal epilético, rabdomiolise, depressão respiratória, retenção urinária, confusão, delírio e/ou agitação, coma e morte. Nos doentes com doença cardiovascular grave pré-existente pode existir um aumento do risco dos efeitos de sobredosagem (Ver secção 4.4, Cardiovascular).

#### **Tratamento da sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para a quetiapina. Em casos de intoxicação grave, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos fármacos, sendo recomendados procedimentos de cuidados intensivos, incluindo o estabelecimento e manutenção da função respiratória, assegurando a oxigenação e a ventilação adequadas, e a monitorização e suporte do sistema cardiovascular.

Com base na literatura publicada, os doentes com delírio, agitação e síndrome anticolinérgico evidente podem ser tratados com fisostigmina, 1-2 mg (sob monitorização eletrocardiográfica contínua). Este não está recomendado como tratamento padrão devido aos potenciais efeitos negativos da fisostigmina na condutividade cardíaca. A fisostigmina pode ser utilizada caso não se verifiquem anomalias no ECG. A fisostigmina não deve ser utilizada em casos de disritmia, em qualquer grau de bloqueio cardíaco ou alongamento da curva QRS.

Enquanto a prevenção da absorção em casos de sobredosagem não foi investigada, a lavagem gástrica pode ser indicada em casos de envenenamento grave e, se possível, deve ser efetuada até uma hora após a ingestão. Deve ser considerada a administração de carvão ativado.

Nos casos de sobredosagem com quetiapina, a hipotensão refratária deverá ser tratada com medidas apropriadas tais como fluidos intravenosos e/ou agentes simpaticomiméticos. A epinefrina e a dopamina devem ser evitadas, pois a estimulação beta pode agravar a hipotensão no bloqueio alfa induzido pela quetiapina.

Deve manter-se uma supervisão e monitorização médica continuada até que o doente recupere.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antipsicóticos

Código ATC: N05A H04

#### **Mecanismo de ação:**

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático ativo humano, a norquetiapina interagem com um largo número de recetores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os recetores cerebrais da serotonina (5HT<sub>2</sub>) e da dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Pensa-se que esta associação do antagonismo dos recetores com a maior seletividade para os recetores 5HT<sub>2</sub> em relação aos recetores D<sub>2</sub>, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Seroquel comparativamente com antipsicóticos típicos. A quetiapina e a norquetiapina não apresentam afinidade relevante para os recetores das benzodiazepinas mas têm elevada afinidade para os recetores histamínrgicos e alfa 1 adrenérgicos, afinidade moderada para os recetores alfa 2 adrenérgicos e afinidade moderada a alta para vários recetores muscarínicos. A inibição do TNE (transportador da norepinefrina) e a ação parcialmente agonista do recetor 5HT<sub>1A</sub> da norquetiapina pode contribuir para a eficácia terapêutica de Seroquel como antidepressivo.

### **Efeitos farmacodinâmicos:**

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, tal como a fuga condicionada. Também bloqueia a atividade dos agonistas dopaminérgicos, determinada quer pelo comportamento ou electrofisiologicamente e eleva as concentrações dos metabolitos de dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos recetores D<sub>2</sub>.

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia para doses eficazes no bloqueio dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico pois produz um bloqueio por despolarização do mesolímbico, mas não bloqueia os neurónios dopaminérgicos nigroestriados, após administração crónica. A quetiapina exhibe um risco distónico mínimo em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou que tomaram contacto com o fármaco pela primeira vez, após administração aguda e crónica (ver secção 4.8).

### **Eficácia clínica:**

#### **Esquizofrenia**

Em três ensaios clínicos controlados com placebo, em doentes com esquizofrenia, utilizando várias doses de quetiapina, não se observaram diferenças na incidência de SEP ou uso concomitante de anticolinérgicos entre o grupo tratado com Seroquel e o grupo tratado com placebo. Um ensaio controlado com placebo avaliou doses fixas de Seroquel no intervalo entre 75 e 750 mg/dia, e não evidenciou um aumento de SEP ou do uso concomitante de anticolinérgicos. A eficácia de longa duração de Seroquel IR na prevenção de recorrências de esquizofrenia não foi verificada em ensaios clínicos com ocultação. Em estudos abertos, em doentes com esquizofrenia, a quetiapina foi eficaz na manutenção da melhoria clínica durante a continuação da terapêutica em doentes que apresentaram uma resposta inicial ao tratamento, o que sugere alguma eficácia a longo prazo.

#### **Perturbação bipolar**

Em quatro ensaios controlados com placebo que avaliaram doses de Seroquel até 800 mg/dia para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves, dois dos quais em monoterapia e os outros em terapêutica combinada com lítio ou valproato semissódico, não se observaram diferenças na incidência de SEP ou na necessidade da utilização concomitante de anticolinérgicos, entre o grupo tratado com Seroquel e o grupo tratado com placebo.

No tratamento dos episódios maníacos moderados a graves, Seroquel demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos às 3 e 12 semanas, em dois ensaios em monoterapia. Não existem dados de estudos a longo prazo que demonstrem a eficácia de Seroquel na prevenção de episódios maníacos ou depressivos subsequentes. Os dados sobre Seroquel em combinação com valproato semissódico ou lítio nos episódios maníacos agudos moderados a

graves às 3 e 6 semanas são limitados; contudo a terapêutica combinada foi bem tolerada. Os dados mostraram um efeito cumulativo às 3 semanas. Um segundo estudo não demonstrou um efeito cumulativo às 6 semanas.

A média da última dose mediana semanal de Seroquel nos indivíduos que responderam à terapêutica foi de aproximadamente 600 mg/dia, e cerca de 85% dos indivíduos que responderam à terapêutica foram tratados com doses compreendidas entre 400 e 800 mg/dia.

Em 4 ensaios clínicos com a duração de 8 semanas, em doentes com episódios depressivos moderados a graves na perturbação bipolar I ou II, Seroquel IR 300 mg e 600 mg foi significativamente superior ao grupo de doentes tratados com placebo nos resultados de medidas relevantes: melhoria média da MADRS e resposta definida como pelo menos uma melhoria de 50% na pontuação total da MADRS desde o valor basal. Não se verificou diferença na magnitude do efeito entre os doentes que receberam 300 mg de Seroquel IR e aqueles que receberam uma dose de 600 mg.

Na fase de manutenção de dois destes estudos, foi demonstrado que o tratamento a longo prazo de doentes que responderam a Seroquel IR 300 ou 600 mg foi eficaz comparativamente ao tratamento com placebo no que respeita aos sintomas depressivos, mas não relativamente aos sintomas maníacos.

Em dois estudos de prevenção das recorrências que avaliaram Seroquel em associação a outros estabilizadores de humor, em doentes com mania, deprimidos ou episódios mistos de humor, a associação com Seroquel foi superior aos estabilizadores de humor em monoterapia no aumento do tempo até à recorrência de outro evento de humor (mania, misto ou depressão). Seroquel foi administrado duas vezes ao dia num total de 400 mg a 800 mg por dia em associação com lítio ou valproato.

Num estudo aleatorizado de 6 semanas com lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel SR em doentes adultos com mania aguda, a diferença na melhoria da YMRS média entre o grupo tratado em associação com lítio e o grupo tratado com placebo foi de 2,8 pontos e a diferença na percentagem dos doentes que responderam à terapêutica (definida como melhoria de 50% do nível basal da YMRS) foi de 11% (79% no grupo tratado com lítio vs 68% no grupo tratado em associação com placebo).

Num estudo a longo prazo (até 2 anos de tratamento) que avaliou a prevenção das recorrências em doentes com episódios de humor maníacos, mistos ou depressivos, a quetiapina foi superior ao placebo ao aumentar o tempo até à recorrência de qualquer episódio de alteração de humor (maníaco, misto ou depressivo), em doentes com perturbação bipolar I. O número de doentes com alteração de humor foi 91 (22,5%) no grupo da quetiapina, 208 (51,5%) do grupo com placebo e 95 (26,1%) no grupo de tratamento com lítio, respetivamente. Em doentes que responderam à quetiapina, quando se compara o tratamento continuado com quetiapina com a mudança de tratamento para lítio, os resultados indicam que a mudança para tratamento com lítio não parece estar associada com o aumento de tempo até à recorrência de um episódio de alteração de humor. Ensaios clínicos demonstraram que Seroquel é eficaz na esquizofrenia e mania quando administrado duas vezes ao dia, apesar da quetiapina ter uma semivida farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Este facto foi posteriormente apoiado pelos dados obtidos a partir de um estudo de tomografia de emissão de positrões (TEP), que permitiu identificar que a ocupação dos recetores 5HT<sub>2</sub> e D<sub>2</sub> pela quetiapina se mantém durante 12 horas. Não foram avaliadas a segurança e a eficácia para doses superiores a 800 mg/dia.

### **Segurança clínica**

Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na esquizofrenia e na mania bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi semelhante à do placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina e 8,0% para placebo; mania bipolar: 11,2% para quetiapina e

11,4% para placebo). Taxas superiores de sintomas extrapiramidais foram observadas em doentes tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo, em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na depressão bipolar e PDM. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na depressão bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 8,9% para quetiapina comparativamente com 3,8% para placebo. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo em monoterapia, na perturbação depressiva *major*, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 5,4% para Seroquel SR e de 3,2% para placebo. Num ensaio de curta duração controlado com placebo em monoterapia em doentes idosos com perturbação depressiva *major*, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 9,0% para Seroquel SR e de 2,3% para placebo. Em ambas, depressão bipolar e PDM, a incidência das reações adversas individuais (por exemplo, acatísia, perturbação extrapiramidal, tremor, discinésia, distonia, inquietude, contrações musculares involuntárias, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) não excedeu 4% em nenhum grupo de tratamento.

Em estudos de curta duração, com dose fixa (50 mg/dia a 800 mg/dia), controlados com placebo (que variaram entre 3 e 8 semanas), a média do aumento de peso para doentes tratados com quetiapina variou entre 0,8 kg para a dose diária de 50 mg até 1,4 kg para a dose diária de 600 mg (com um ganho inferior para uma dose diária de 800 mg), comparativamente a 0,2 kg para doentes tratados com placebo. A percentagem de doentes tratados com quetiapina que ganharam  $\geq 7\%$  de peso corporal variou entre 5,3% para a dose diária de 50 mg até 15,5% para a dose diária de 400 mg (com um ganho inferior para uma dose diária de 600 mg e 800 mg), comparativamente a 3,7 % para doentes tratados com placebo.

Um estudo aleatorizado de 6 semanas com lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel XR em doentes adultos com mania aguda, indicou que a associação de Seroquel XR e lítio induziu um maior número de acontecimentos adversos (63% versus 48% na associação Seroquel XR e placebo). Os resultados de segurança mostraram uma incidência superior de sintomas extrapiramidais, notificados em 16,8% dos doentes tratados em associação com lítio e 6,6% no grupo tratado em associação com placebo, a maioria dos quais consistiu em tremor, notificado por 15,6% dos doentes tratados em associação com lítio e 4,9% dos doentes tratados em associação com placebo. A incidência de sonolência foi superior no grupo tratado com Seroquel XR e lítio (12,7%), em comparação com o grupo tratado com Seroquel XR e placebo (5,5%). Adicionalmente, uma percentagem superior de doentes tratados com lítio (8,0%) registou aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) no final do tratamento em comparação com os doentes tratados com placebo (4,7%).

Ensaio de longa duração na prevenção das recorrências com um período aberto de estudo (cuja duração variou entre 4 e 36 semanas), durante o qual os doentes foram tratados com quetiapina, seguido por um período de interrupção aleatorizada no qual os doentes foram aleatorizados para quetiapina ou placebo. Nos doentes que foram aleatorizados com quetiapina, a média de ganho de peso durante o período aberto de estudo foi de 2,56 kg e, na semana 48 do período de aleatorização, a média de ganho de peso foi de 3,22 kg, comparativamente ao valor inicial em período aberto de estudo. Nos doentes que foram aleatorizados com placebo, a média de ganho de peso durante o período aberto de estudo foi de 2,39 kg, e na semana 48 do período de aleatorização, a média do ganho de peso foi de 0,89 kg, comparativamente ao valor inicial em período aberto de estudo.

Nos estudos controlados com placebo, em doentes idosos com psicose relacionada com demência, a incidência de acontecimentos adversos cerebrovasculares por 100 doentes ano não foi superior nos doentes tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo.

Em todos os ensaios clínicos de curta duração controlados com placebo, em doentes com uma contagem de neutrófilos de base  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , a incidência de pelo menos uma ocorrência de contagem de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  foi 1,9% em doentes tratados com quetiapina comparativamente a 1,5% em doentes tratados com placebo. A incidência de alterações  $> 0,5 -$

$<1,0 \times 10^9/L$  foi igual (0,2%) em doentes tratados com quetiapina e em doentes tratados com placebo. Em todos os ensaios clínicos (controlados com placebo, abertos, comparador ativo); em doentes com uma contagem de neutrófilos de base  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , a incidência de pelo menos uma ocorrência de variação da contagem de neutrófilos para valores  $<1,5 \times 10^9/L$  foi de 2,9% e para valores  $< 0,5 \times 10^9/L$  foi 0,21% em doentes tratados com quetiapina.

O tratamento com quetiapina foi associado a diminuições, relacionadas com a dose, dos níveis das hormonas da tiroide. A incidência das alterações na TSH foi de 3,2% para quetiapina versus 2,7% para placebo. A incidência de alterações recíprocas, com potencial clinicamente significativo de T3 ou T4 e TSH nestes estudos foram raras, e as alterações observadas nos níveis das hormonas da tiroide não foram associadas ao hipotiroidismo clinicamente sintomático.

A diminuição dos níveis de T4 total e T4 livre foi máxima nas primeiras seis semanas de tratamento com quetiapina sem diminuições posteriores durante o tratamento de longa duração. Em dois terços dos casos, a interrupção do tratamento com quetiapina esteve associada a uma inversão dos efeitos sobre a T4 total e T4 livre, independentemente da duração do tratamento.

#### Cataratas/opacidade do cristalino

Num ensaio clínico para avaliar o potencial cataratogénico de Seroquel (200-800 mg/dia) versus risperidona (2 a 8 mg/dia), em doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, a percentagem de doentes com aumento do grau de opacidade do cristalino foi não-superior com Seroquel (4%) comparativamente com risperidona (10%), em doentes com pelo menos 21 meses de exposição.

### **População pediátrica**

#### **Eficácia clínica**

A eficácia e a segurança de Seroquel foram avaliadas num estudo de 3 semanas controlado com placebo no tratamento da mania (n= 284 doentes dos EUA, idades 10-17). Aproximadamente 45% da população de doentes teve um diagnóstico adicional de Perturbação de Défice de Atenção com Hiperatividade. Adicionalmente, foi efetuado um ensaio a 6 semanas controlado com placebo no tratamento da esquizofrenia (n = 222 doentes, idades 13-17). Em ambos os estudos, doentes com falta de resposta conhecida a Seroquel foram excluídos. O tratamento com Seroquel foi iniciado com 50 mg/dia e no dia 2 aumentou-se para 100 mg/dia; subsequentemente, a dose foi titulada para uma dose alvo (mania 400-600 mg/dia; esquizofrenia 400-800 mg/dia), utilizando-se incrementos de 100 mg/dia administrados duas ou três vezes por dia.

No estudo da mania, a diferença a partir dos valores iniciais da pontuação total da YMRS (ativo menos placebo), com base na alteração da média dos Mínimos Quadrados, foi -5,21 para Seroquel 400 mg/dia e -6,56 para Seroquel 600 mg/dia. As taxas de resposta (melhoria  $\geq 50\%$  da YMRS) foram 64% para Seroquel 400 mg/dia, 58% para 600 mg/dia e 37% no braço do placebo.

No estudo da esquizofrenia, a diferença a partir dos valores iniciais da pontuação total da PANSS (ativo menos placebo), com base na alteração da média dos Mínimos Quadrados, foi -8,16 para Seroquel 400 mg/dia e -9,29 para Seroquel 800 mg/dia. Nem na dose menor (400 mg/dia) nem no regime de dose mais elevado (800 mg/dia), a quetiapina foi superior ao placebo, no que respeita à percentagem de doentes a atingirem uma resposta, definida como uma redução  $\geq 30\%$  desde os valores iniciais da pontuação total da PANSS. As doses mais elevadas resultaram numa taxa de resposta numericamente inferior, quer na mania quer na esquizofrenia.

Um terceiro estudo de curta duração em monoterapia controlado com placebo com Seroquel SR em crianças e adolescentes doentes (idades entre 10-17 anos) com depressão bipolar não demonstrou eficácia.

Não existem dados disponíveis na manutenção do efeito ou prevenção das recorrências neste grupo etário.

### Segurança clínica

Nos ensaios clínicos pediátricos de curta duração com quetiapina acima descritos, a taxa de SEP no braço ativo vs placebo foi 12,9% vs 5,3% no ensaio da esquizofrenia, 3,6% vs 1,1% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. As taxas de aumento de peso  $\geq 7\%$  relativamente ao peso inicial no braço ativo vs placebo foram 17% vs 2,5% nos estudos da esquizofrenia e mania bipolar e 12,5% vs 6% no estudo da depressão bipolar. As taxas de acontecimentos relacionados com suicídio no braço ativo vs placebo foram 1,4% vs 1,3% no estudo da esquizofrenia, 1,0% vs 0% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. Durante o período alargado de seguimento após tratamento, registaram-se dois acontecimentos adicionais relacionados com suicídio em dois doentes, no estudo da depressão bipolar; um dos doentes encontrava-se a fazer tratamento com quetiapina na altura em que ocorreu o evento.

### Segurança a longo prazo

Uma extensão aberta do estudo de 26 semana dos estudos agudos (n=380 doentes), com Seroquel em dose flexível entre 400-800 mg/dia, forneceu dados de segurança adicionais. Foram notificados aumentos da tensão arterial em crianças e adolescentes e aumento do apetite, sintomas extrapiramidais e aumento dos níveis séricos de prolactina foram mais frequentemente notificados em crianças e adolescentes relativamente a adultos (ver secção 4.4 e 4.8). Relativamente ao aumento de peso, após ajustamento para o crescimento normal a longo prazo, foi utilizado um aumento de pelo menos 0,5 relativamente ao Índice de Massa Corporal Basal (IMC) como medida de alterações com significado clínico; 18,3% dos doentes tratados com quetiapina durante pelo menos 26 semanas preencheram este critério.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A quetiapina é bem absorvida e extensamente metabolizada após administração oral. A biodisponibilidade da quetiapina não é afetada significativamente pela administração juntamente com alimentos. O pico das concentrações molares do metabolito ativo norquetiapina, no estado estacionário corresponde a 35% do observado para a quetiapina. A farmacocinética da quetiapina e da norquetiapina é linear no intervalo de doses aprovadas.

### Distribuição

A quetiapina tem uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 83%.

### Biotransformação

A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado, com uma excreção na urina e nas fezes de menos de 5% do composto de origem na forma inalterada, após a administração de quetiapina marcada radioativamente. 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 pela CYP3A4.

Aproximadamente 73% da radioatividade é excretada na urina e 21% nas fezes.

Descobriu-se que a quetiapina e vários dos seus metabolitos (incluindo a norquetiapina) são inibidores fracos das atividades do citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, *in vitro*. Observa-se inibição do CYP, *in vitro*, apenas em concentrações aproximadas 5 a 50 vezes superiores às observadas no intervalo de doses 300 a 800 mg/dia nos humanos. Com base nestes resultados *in vitro*, não é esperado que a administração concomitante de quetiapina com outros fármacos resulte numa inibição clinicamente significativa, do metabolismo mediado pelo citocromo P450 do outro fármaco. Em estudos animais, a quetiapina parece induzir a enzima do citocromo P450. No entanto, num estudo específico de interações em doentes psicóticos, não se registou um aumento da atividade do citocromo P450 após administração de quetiapina.

### Eliminação

A semi-vida de eliminação da quetiapina e da norquetiapina é de aproximadamente 7 e 12 horas, respetivamente. A fração molar média, excretada na urina, da dose de quetiapina livre e do metabolito plasmático ativo humano norquetiapina é < 5%.

### Populações especiais

#### Género:

A cinética da quetiapina não difere entre o homem e a mulher.

#### Idosos

A depuração média da quetiapina nos idosos é cerca de 30 a 50% inferior à observada em adultos com idades entre os 18 e 65 anos.

#### Compromisso renal

Observou-se uma redução de aproximadamente 25% na depuração plasmática média da quetiapina em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), mas os valores individuais da depuração estão dentro do intervalo para indivíduos normais.

#### Compromisso hepático

A depuração plasmática média da quetiapina reduz-se em aproximadamente 25% em indivíduos com compromisso hepático conhecido (cirrose alcoólica estável). Uma vez que a quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado, são esperadas concentrações plasmáticas mais elevadas na população de com compromisso hepático. Poderá ser necessário efetuar ajustes de dose nestes doentes (ver secção 4.2).

### População pediátrica

Foram analisados dados de farmacocinética de 9 crianças com idades entre 10-12 anos e 12 adolescentes, que estavam em tratamento, no estado de equilíbrio, com 400 mg de quetiapina duas vezes ao dia. No estado estacionário, os níveis plasmáticos normalizados de dose do composto precursor, quetiapina, em crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) foram no geral similares aos dos adultos, embora a C<sub>máx</sub> em crianças tenha sido registada na extremidade superior do limite observado nos adultos. A AUC e a C<sub>máx</sub> do metabolito ativo, norquetiapina, foram superiores, aproximadamente 62% e 49% em crianças (10-12 anos), respetivamente, e 28% e 14% em adolescentes (13-17 anos), respetivamente, comparativamente a adultos.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não houve evidências de genotoxicidade em estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Em animais de laboratório, com níveis de exposição clinicamente relevantes, registaram-se as seguintes alterações, que não foram ainda confirmadas por investigação clínica de longo prazo: Em ratos, observou-se deposição de pigmentação na glândula tiroide; em macacos *Cynomolgus*, registou-se hipertrofia das células foliculares da tiroide, uma diminuição dos níveis plasmáticos de T3; diminuição das concentrações de hemoglobina e uma diminuição das contagens de eritrócitos e leucócitos e, em cães, opacidade do cristalino e cataratas. (Para cataratas/opacidade do cristalino ver secção 5.1).

Num estudo de toxicidade embriofetal em coelhos, a incidência de deformação flexural da articulação cárpica/társica no feto foi superior. Este efeito ocorreu na presença de efeitos maternos evidentes como diminuição do aumento de peso corporal. Estes efeitos estiveram presentes em casos de exposição materna a níveis similares ou ligeiramente superiores à dos humano com a dose terapêutica máxima nos humanos. Desconhece-se a relevância desta evidência para os humanos.

Num estudo de fertilidade em ratos, observou-se uma redução marginal da fertilidade do macho e pseudogravidez, prolongamento dos períodos de diestro, aumento do intervalo pre-coito e redução da taxa de gravidez. Estes efeitos estão relacionados com níveis aumentados de prolactina e não

são diretamente relevantes para os humanos devido às diferenças entre espécies no controle hormonal da reprodução.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

#### Núcleo

Povidona  
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado  
Celulose microcristalina  
Carboximetilamido sódico tipo A  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio

#### Revestimento

Hipromelose 2910  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro, amarelo (E172) (comprimidos de 25 mg, 100 mg e 150 mg)  
Óxido de ferro, vermelho (E172) (comprimidos de 25mg)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/ alumínio.

Apresentações

Blisters:

<b>Dosagem</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Blisters</b>
<b>Comprimidos de 25 mg</b>	<i>6 comprimidos</i>	<i>1 blister de 6 comprimidos</i>
	<i>20 comprimidos</i>	<i>2 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>30 comprimidos</i>	<i>3 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>50 comprimidos</i>	<i>10 blisters de 5 comprimidos</i>
	<i>50 comprimidos</i>	<i>5 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>60 comprimidos</i>	<i>6 blisters de 10 comprimidos</i>
		<i>12 blisters de 5 comprimidos</i>
	<i>100 comprimidos</i>	<i>10 blisters de 10 comprimidos</i>

<i>Comprimidos de 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg</i>	<i>10 comprimidos</i>	<i>1 blister de 10 comprimidos</i>
	<i>20 comprimidos</i>	<i>2 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>30 comprimidos</i>	<i>3 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>50 comprimidos</i>	<i>10 blisters de 5 comprimidos</i>
	<i>50 comprimidos</i>	<i>5 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>60 comprimidos</i>	<i>6 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>90 comprimidos</i>	<i>9 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>100 comprimidos</i>	<i>10 blisters de 10 comprimidos</i>
	<i>120 comprimidos</i>	<i>12 blister de 10 comprimidos (apenas para comprimidos de 150 mg e 300 mg)</i>
	<i>180 comprimidos</i>	<i>18 blister de 10 comprimidos (apenas para comprimidos de 150 mg e 300 mg)</i>
	<i>240 comprimidos</i>	<i>24 blister de 10 comprimidos (apenas para comprimidos de 150 mg e 300 mg)</i>
<i>Embalagem combinada para 3 dias</i>	<i>8 comprimidos</i>	<i>1 blister contendo 6 x 25 mg e 2 x 100 mg</i>
<i>Embalagem combinada para 4 dias</i>	<i>10 comprimidos</i>	<i>1 blister contendo 6 x25 mg, 3 x 100 mg e 1 x 200 mg</i>

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**27 de abril 1998**

12-outubro-2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg comprimidos revestidos por película  
quetiapina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 25 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

6 comprimidos revestidos por película  
20 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel 25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

BLISTER

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg comprimidos revestidos por película  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Exp

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg ou 300 mg) comprimidos revestidos por película quetiapina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg ou 300 mg) de quetiapina (sob a forma de fumarato).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película

20 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

50 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

120 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)

180 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)

240 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg ou 300 mg)

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

BLISTER

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg ou 300 mg) comprimidos revestidos por película  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Exp

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM – Embalagem combinada de 3 dias**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg e 100 mg comprimidos revestidos por película  
quetiapina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 25 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).  
Cada comprimido contém 100 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

8 comprimidos revestidos por película

Embalagem combinada

Esta embalagem contém:

6x25 mg comprimidos revestidos por película

2x100 mg comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel 25 mg e 100 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER Embalagem combinada de 3 dias**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg e 100 mg comprimidos  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Exp

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Dia 1  
Dia 2  
Dia 3  
manhã  
tarde  
25 mg  
2x25 mg  
100 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM – Embalagem combinada de 4 dias**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película quetiapina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 25 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).  
Cada comprimido contém 100 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).  
Cada comprimido contém 200 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película

Embalagem combinada

Esta embalagem contém:

6x25 mg comprimidos revestidos por película  
3x100 mg comprimidos revestidos por película  
1x200 mg comprimidos revestidos por película

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel 25 mg, 100 mg e 200 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER - Embalagem combinada de 4 dias**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel 25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Exp

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Dia 1  
Dia 2  
Dia 3  
Dia 4  
manhã  
tarde  
25 mg  
2x25 mg  
100 mg  
200 mg

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg comprimidos revestidos**  
**Seroquel Embalagem inicial de 3 dias (Pack combinado)**  
**Seroquel Embalagem inicial de 4 dias**

quetiapina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou farmacêutico, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

**Neste folheto:**

1. O que é Seroquel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Seroquel
3. Como tomar Seroquel
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Seroquel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Seroquel e para que é utilizado**

Seroquel contém uma substância designada por quetiapina. Este pertence a um grupo de medicamentos designados antipsicóticos. Seroquel pode ser usado para tratar várias doenças, tais como:

- Depressão bipolar: onde se sente triste. Pode achar que se sente deprimido, sentir-se culpado, com falta de energia, com perda de apetite ou que não consegue dormir.
- Mania: onde pode sentir-se muito excitado, eufórico, agitado, entusiástico ou hiperativo ou ter pouco discernimento incluindo ser agressivo ou ter comportamentos disruptivos.
- Esquizofrenia: onde pode ouvir ou sentir coisas que não estão presentes, acreditar em coisas que não são reais ou sentir-se invulgarmente desconfiado, ansioso, confuso, culpado, tenso ou deprimido.

Mesmo que se esteja a sentir melhor, o seu médico pode continuar a prescrever-lhe Seroquel.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Seroquel**

**Não tome Seroquel:**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à quetiapina ou a qualquer outro componente de Seroquel (ver secção 6: Outras informações).
- Se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - alguns medicamentos para o VIH.
  - medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
  - eritromicina ou claritromicina (para infeções).
  - nefazodona (para a depressão).

Não tome Seroquel se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Seroquel.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Seroquel se:

- Tem, ou se alguém da sua família tem ou já teve problemas cardíacos, por exemplo problemas de ritmo cardíaco, fraqueza do músculo cardíaco ou inflamação do coração ou se está a tomar qualquer medicamento que possa ter um impacto no seu ritmo cardíaco.
- Tem tensão arterial baixa.
- Teve um acidente vascular cerebral, especialmente se for idoso.
- Tem problemas de fígado.
- Teve alguma vez um ataque epilético (convulsões).
- Tem diabetes ou risco de ter diabetes. Nestes casos, o seu médico poderá monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue enquanto estiver a tomar Seroquel.
- Sabe que no passado teve níveis baixos de glóbulos brancos no sangue (que podem ter sido originados ou não por outros medicamentos).
- É uma pessoa idosa com demência (perda da função cerebral). Se é, Seroquel não deve ser tomado, isto porque Seroquel pertence a um grupo de medicamentos que pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC), ou em alguns casos o risco de morte, em pessoas idosas com demência.
- Tem, ou alguém na sua família tem antecedentes (ou história) de coágulos no sangue, uma vez que este tipo de medicamentos está associado à formação de coágulos sanguíneos.

Informe o seu médico imediatamente se teve o seguinte após tomar Seroquel:

- Uma combinação de febre, rigidez muscular grave, transpiração ou um nível de consciência diminuído (uma doença chamada “síndrome maligna dos neurolépticos”). Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- Movimentos incontroláveis, principalmente da sua face ou língua.
- Tontura ou uma sensação de sonolência de intensidade grave. Esta pode aumentar o risco de ferimentos acidentais (quedas) em doentes idosos.
- Convulsões.
- Uma ereção dolorosa e prolongada (priapismo).

Estas situações podem ser causadas por este tipo de medicamento.

Informe o seu médico assim que possível se tem:

- Febre, sintomas gripais, dor de garganta ou qualquer outra infeção, uma vez que estes sintomas podem resultar de níveis muito baixos de glóbulos brancos no sangue, o que pode implicar a interrupção do tratamento com Seroquel e/ou a aplicação de tratamento.
- Prisão de ventre com dores abdominais persistentes ou prisão de ventre que não responde ao tratamento, uma vez que esta situação pode levar a um bloqueio mais grave do intestino.

### **Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão**

Se está deprimido pode por vezes ter pensamentos de autoflagelação ou de cometer suicídio. Estes pensamentos podem aumentar na primeira vez que fizer o tratamento, pois estes medicamentos demoram algum tempo a atuar, usualmente cerca de duas semanas, mas por vezes podem demorar mais tempo. Estes pensamentos podem também aumentar caso pare de tomar a sua medicação de forma abrupta. Pode ser mais provável ter estes pensamentos se for um jovem adulto. Dados de ensaios clínicos demonstraram um risco aumentado de pensamentos suicidas e/ou comportamento suicida em jovens adultos com idade inferior a 25 anos com depressão.

Se tem pensamentos de autoflagelação ou de cometer suicídio em qualquer momento, contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Poderá achar útil contar a um amigo ou familiar que está deprimido e pedir-lhes para ler este folheto informativo. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se acham que a sua depressão está a agravar-se ou se estão preocupados com as alterações do seu comportamento.

### **Aumento de peso**

Foi observado aumento de peso em doentes a tomar Seroquel. Você e o seu médico deverão verificar regularmente o seu peso.

### **Crianças e adolescentes**

Seroquel não é indicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Seroquel**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não tome Seroquel se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Alguns medicamentos para o VIH.
- Medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
- Eritromicina ou claritromicina (para infeções).
- Nefazodona (para a depressão).

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para a epilepsia (tais como fenitoína ou carbamazepina).
- Medicamentos para a pressão arterial elevada.
- Barbitúricos (para dificuldade em dormir).
- Tioridazina ou lítio (outros medicamentos antipsicóticos).
- Medicamentos que possam ter um impacto no seu ritmo cardíaco, por exemplo, medicamentos que provocam um desequilíbrio nos eletrólitos (baixos níveis de potássio ou magnésio) tais como diuréticos (medicamentos para urinar) ou certos antibióticos (medicamentos para tratar infeções).
- Medicamentos que podem causar prisão de ventre.

Fale primeiro com o seu médico, antes de parar de tomar qualquer um dos seus medicamentos.

### **Seroquel com alimentos, bebidas e álcool**

- Seroquel pode ser administrado, com ou sem alimentos.
- Tenha cuidado com a quantidade de álcool que bebe. O efeito combinado de Seroquel e álcool pode fazer com que se sinta sonolento.
- Não beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel. Pode afetar a forma como o medicamento atua.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Seroquel. Não deve tomar Seroquel durante a gravidez, a não ser que já tenha discutido este assunto com o seu médico. Não deve tomar Seroquel se estiver a amamentar.

Os seguintes sintomas que podem representar abstinência podem ocorrer em recém-nascidos cujas mães utilizaram Seroquel no terceiro trimestre (últimos três meses de gravidez): tremor, fraqueza e/ou rigidez muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver qualquer um destes sintomas pode ter necessidade de contactar o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os seus comprimidos podem fazê-lo sentir-se sonolento. Não deve conduzir ou utilizar quaisquer máquinas ou ferramentas antes de saber como os seus comprimidos o afetam.

### **Seroquel contém lactose**

Seroquel contém lactose, um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que é intolerante a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Efeito nas análises medicamentosas à urina**

Se vai fazer uma análise medicamentosa à urina, tomar Seroquel pode originar resultados positivos para a metadona ou para alguns medicamentos para a depressão, chamados antidepressivos tricíclicos (ATCs), quando são utilizados alguns métodos de análise, mesmo que não esteja a tomar metadona ou ATCs. É recomendada a confirmação dos resultados com testes mais específicos, se tal acontecer.

## **3. Como tomar Seroquel**

Tome Seroquel exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico decidirá qual a dose inicial. A dose de manutenção (dose diária) irá depender da sua doença e das suas necessidades mas será, geralmente, entre 150 mg e 800 mg.

- Irá tomar os seus comprimidos uma vez ao dia, ao deitar ou duas vezes ao dia, consoante a sua doença.
- Engula os seus comprimidos inteiros com água.
- Pode tomar os seus comprimidos com ou sem alimentos.
- Não beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel. Pode afetar a forma como o medicamento atua.
- Não pare de tomar os seus comprimidos mesmo que se esteja a sentir bem, a não ser que o seu médico o recomende.

### **Problemas de fígado**

Se tiver problemas de fígado o seu médico poderá alterar a sua dose.

### **Idosos**

Se for idoso o seu médico poderá alterar a sua dose.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

Seroquel não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Se tomar mais Seroquel do que deveria**

Se tomou mais Seroquel do que o que lhe foi prescrito pelo médico, poderá sentir sonolência, sentir tonturas e ter um batimento cardíaco anormal. Contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo. Mantenha os comprimidos de Seroquel consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Seroquel**

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a dose seguinte, aguarde até à próxima dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Seroquel**

Se parar de tomar Seroquel repentinamente, poderá não conseguir dormir (insónias), poderá sentir-se doente (náuseas) ou poderá sentir dores de cabeça, diarreia, vômitos, tonturas ou

irritabilidade. O seu médico poderá sugerir que reduza a dose gradualmente antes de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, Seroquel pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- Tonturas (pode originar quedas), dores de cabeça, boca seca.
- Sensação de sonolência (o que poderá desaparecer ao longo do tempo durante o tratamento com Seroquel) (pode originar quedas).
- Sintomas de abstinência da terapêutica (sintomas que ocorrem quando para de tomar Seroquel) incluindo não conseguir dormir (insónia), sensação de doença (náuseas), dores de cabeça, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade. É aconselhável uma interrupção gradual durante um período de pelo menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.
- Movimentos musculares anormais. Estes podem incluir dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação ou rigidez muscular sem dor.
- Alterações nas quantidades de algumas gorduras (triglicéridos e colesterol total).

##### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Batimento cardíaco rápido.
- Sentir palpitações cardíacas, aceleradas, ou batimento irregular.
- Prisão de ventre, mal-estar de estômago (indigestão).
- Sensação de fraqueza.
- Inchaço dos braços ou pernas.
- Tensão arterial baixa quando está de pé. Isto pode causar tonturas ou desmaio (pode originar quedas).
- Aumentos dos níveis de açúcar no sangue.
- Visão turva.
- Sonhos anormais e pesadelos.
- Aumento do apetite.
- Sensação de irritabilidade.
- Perturbações da fala e da linguagem.
- Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão.
- Falta de ar.
- Vômitos (principalmente nos idosos).
- Febre.
- Alterações na quantidade de hormona da tiroide no seu sangue.
- Diminuição do número de alguns tipos de células sanguíneas.
- Aumento da quantidade de enzimas do fígado, medidas no sangue.
- Aumento da quantidade da hormona prolactina no sangue. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, causar o seguinte:
  - Mamas inchadas e produção inesperada de leite nos homens e nas mulheres.
  - Ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares nas mulheres.

##### **Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- Convulsões ou ataque epilético.
- Reações alérgicas que podem incluir protuberâncias (pápulas), inchaço da pele e à volta da boca.
- Sensações desagradáveis nas pernas (também conhecido por síndrome das pernas inquietas).
- Dificuldades em engolir.
- Movimentos incontrolláveis, principalmente da face ou língua.
- Disfunção sexual.
- Diabetes.
- Alteração na atividade do coração observada através do ECG (prolongamento do intervalo QT).
- Batimento cardíaco mais lento que o normal, que pode ocorrer no início do tratamento e que pode estar associado a tensão arterial baixa e desmaio.
- Dificuldade em urinar.
- Desmaio (pode dar origem a quedas).
- Nariz entupido.
- Diminuição da quantidade de células vermelhas sanguíneas.
- Diminuição da quantidade de sódio no sangue.

**Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):**

- Uma combinação de temperatura elevada (febre), transpiração, rigidez muscular, muita sonolência ou desmaio (uma doença chamada “síndrome maligna dos neurolépticos”).
- Coloração amarela da pele e dos olhos (icterícia).
- Inflamação do fígado (hepatite).
- Ereção dolorosa e prolongada (priapismo).
- Inchaço das mamas e produção inesperada de leite (galactorreia).
- Distúrbio menstrual.
- Coágulos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões e causar dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato.
- Andar, falar, comer ou outras atividades enquanto dorme.
- Diminuição da temperatura corporal (hipotermia).
- Inflamação do pâncreas.
- Uma condição (chamada “síndrome metabólico”) em que pode apresentar uma combinação de 3 ou mais dos seguintes sintomas: um aumento da gordura à volta da sua zona abdominal, uma diminuição do “bom colesterol” (HDL-C), um aumento de um dos tipos de gordura no seu sangue chamada triglicéridos, aumento da tensão arterial e aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Uma combinação de febre, sintomas gripais, dor de garganta ou qualquer outra infeção com níveis muito baixos de glóbulos brancos no sangue, uma condição denominada agranulocitose.
- Obstrução do intestino.
- Aumento da creatina fosfoquinase no sangue (uma substância dos músculos).

**Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):**

- Erupção cutânea grave, vesículas ou manchas vermelhas na pele.
- Uma reação alérgica grave (designada por anafilaxia) que pode causar dificuldade em respirar ou choque.
- Inchaço rápido da pele, geralmente à volta dos olhos, lábios e garganta (angioedema).

- Uma condição grave com desenvolvimento de bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Secreção inadequada de uma hormona que controla o volume da urina.
- Lesão das fibras musculares e dores nos músculos (rabdomiólise).
- Agravamento da diabetes pré-existente.

**Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**

- Erupção da pele com manchas vermelhas irregulares (eritema multiforme).
- Reações alérgicas graves repentinas com sintomas tais como febre, pele com vesículas e pele descamada (necrólise epidérmica tóxica).
- Podem ocorrer sintomas de abstinência em recém-nascidos de mães que tomaram Seroquel durante a gravidez.

A classe de medicamentos à qual Seroquel pertence pode causar problemas de ritmo cardíaco, que podem ser graves e, em casos graves podem ser fatais.

Alguns efeitos secundários só podem ser detetados através de análises ao sangue. Estes incluem alterações dos níveis de algumas gorduras (triglicéridos e colesterol total) ou açúcar no sangue, alterações na quantidade de hormonas da tiroide no sangue, aumento das enzimas do fígado e diminuição na contagem de algumas células sanguíneas, diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos, aumento da creatina fosfoquinase no sangue (uma substância dos músculos), diminuição dos níveis de sódio no sangue e aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, originar o seguinte:

- Em homens e mulheres: mamas inchadas e produção inesperada de leite.
- Em mulheres: ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.

Ocasionalmente, o seu médico pode pedir-lhe que faça análises ao sangue.

**Efeitos secundários em crianças e adolescentes:**

Os mesmos efeitos secundários que poderão ocorrer nos adultos, poderão também ocorrer em crianças e adolescentes.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes, ou não foram observadas em adultos:

**Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- Aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. Aumentos na hormona prolactina podem, em casos raros, originar:
  - Rapazes e raparigas, mamas inchadas e produção inesperada de leite;
  - Raparigas, a ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.
- Aumento do apetite.
- Vômito.
- Movimentos musculares anormais. Estes incluem dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação (inquietação) ou rigidez muscular sem dor.
- Aumento da tensão arterial.

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Sensação de fraqueza, desmaio (pode originar quedas).
- Nariz entupido.
- Sensação de irritabilidade.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informação sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Seroquel**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Seroquel**

- A substância ativa é a quetiapina. Os comprimidos de Seroquel contêm 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: povidona, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio tipo A, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171). Os comprimidos de 25 mg, 100 mg e 150 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172) e os comprimidos de 25 mg contêm óxido de ferro vermelho (E172).

#### **Qual o aspeto de Seroquel e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Seroquel 25 mg são cor de pêssego, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 25 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 100 mg são de cor amarela, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 100 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 150 mg são de cor amarela pálida, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 150 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 200 mg são de cor branca, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 200 numa das faces.

Os comprimidos de Seroquel 300 mg são de cor branca, em forma de cápsula e têm a gravação SEROQUEL numa das faces e 300 na outra face.

Estão registadas para todas as dosagens embalagens de 20, 30, 50, 60 e 100 comprimidos.

Adicionalmente, para a dosagem de 25 mg estão registadas embalagens de 6 comprimidos.

Para as dosagens de 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg estão registadas embalagens de 10, 90 comprimidos. Para as dosagens de 150 mg e 300 mg estão registadas embalagens de 120, 180 e 240 comprimidos. Está registada uma embalagem combinada para 3 dias com 8 comprimidos e uma embalagem combinada para 4 dias com 10 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

<[A ser completado nacionalmente]>

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

PAÍS	NOME COMERCIAL
Áustria	Seroquel
Bélgica	Seroquel
Bulgária	Seroquel
República Checa	Seroquel
Chipre	Seroquel
Dinamarca	Seroquel
Estónia	Seroquel
Finlândia	Seroquel
Alemanha	Seroquel 25 mg Filmdabletten Seroquel 100 mg Filmdabletten Seroquel 200 mg Filmdabletten Seroquel 300 mg Filmdabletten
Grécia	Seroquel
Islândia	Seroquel
Irlanda	Seroquel
Itália	Seroquel
Letónia	Seroquel
Lituânia	Seroquel
Luxemburgo	Seroquel
Malta	Seroquel
Holanda	Seroquel
Noruega	Seroquel
Polónia	Seroquel
Portugal	Seroquel
Roménia	Seroquel
Eslovénia	Seroquel
Espanha	Seroquel
Suécia	Seroquel
Reino Unido	Seroquel

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/YYYY}

<[A ser completado nacionalmente]>

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 50 mg comprimidos de libertação prolongada  
Seroquel XR 150 mg comprimidos de libertação prolongada  
Seroquel XR 200 mg comprimidos de libertação prolongada  
Seroquel XR 300 mg comprimidos de libertação prolongada  
Seroquel XR 400 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seroquel XR 50 mg contém 50 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 119 mg lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel XR 150 mg contém 150 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 71 mg lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel XR 200 mg contém 200 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 50 mg lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel XR 300 mg contém 300 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 47 mg lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel XR 400 mg contém 400 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 15 mg lactose (anidra) por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de Seroquel XR 50 mg são cor de pêssego e têm a gravação “XR 50” numa das faces  
Os comprimidos de Seroquel XR 150 mg são de cor branca e têm a gravação “XR 150” numa das faces

Os comprimidos de Seroquel XR 200 mg são de cor amarela e têm a gravação “XR 200” numa das faces

Os comprimidos de Seroquel XR 300 mg são de cor amarela pálida e têm a gravação “XR 300” numa das faces

Os comprimidos de Seroquel XR 400 mg são de cor branca e têm a gravação “XR 400” numa das faces

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Seroquel XR está indicado para:

- tratamento da Esquizofrenia
- tratamento da perturbação bipolar:
  - Para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar.
  - Para o tratamento de episódios depressivos *major* na perturbação bipolar.
  - Para a prevenção das recorrências de episódios maníacos ou depressivos em doentes com perturbação bipolar que responderam anteriormente ao tratamento com quetiapina.
- terapêutica de associação para episódios depressivos *major* em doentes com Perturbação Depressiva *Major* (PDM) que tiveram resposta subótima a monoterapia antidepressiva (ver Secção 5.1). Antes do início do tratamento, os médicos deverão considerar o perfil de segurança de Seroquel XR (ver Secção 4.4).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

Para cada indicação existem diferentes esquemas posológicos. Assim, é necessário assegurar que os doentes recebem informação clara relativa à dosagem adequada à sua situação.

Seroquel XR deve ser administrado uma vez por dia, sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser partidos, mastigados ou esmagados.

### ***Adultos:***

#### **Para o tratamento da esquizofrenia e episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar**

Seroquel XR deve ser administrado pelo menos uma hora antes das refeições. A dose diária no início da terapêutica é 300 mg no Dia 1 e 600 mg no Dia 2. A dose diária recomendada é 600 mg, embora se clinicamente justificada a dose pode ser aumentada para 800 mg diariamente. A dose deve ser ajustada no intervalo de dose eficaz de 400 mg a 800 mg por dia, em função da resposta clínica e da tolerabilidade do doente. Não é necessário qualquer ajuste de dosagem na terapêutica de manutenção na esquizofrenia.

#### **Para o tratamento de episódios depressivos *major* na perturbação bipolar**

Seroquel XR deve ser administrado ao deitar. A dose diária total nos primeiros quatro dias de terapêutica é de 50 mg (Dia 1), 100 mg (Dia 2), 200 mg (Dia 3) e 300 mg (Dia 4). A dose diária recomendada é de 300 mg. Em ensaios clínicos, não foi observado qualquer benefício adicional no grupo de 600 mg em comparação com o grupo de 300 mg (ver secção 5.1). Doentes específicos, podem beneficiar da dose de 600 mg. Doses superiores a 300 mg devem ser iniciadas por médicos com experiência no tratamento da perturbação bipolar. Em doentes específicos, na presença de problemas de tolerância, os ensaios clínicos indicaram que poderá ser considerada uma redução de dose até um mínimo de 200 mg.

#### **Para a prevenção das recorrências na perturbação bipolar**

Para a prevenção das recorrências de episódios maníacos, mistos ou depressivos na perturbação bipolar, os doentes que responderam ao tratamento com Seroquel XR para o tratamento agudo da perturbação bipolar devem continuar a terapêutica com a mesma dose de Seroquel XR administrado ao deitar. A dose de Seroquel XR pode ser ajustada, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada doente específico, no intervalo de 300 mg a 800 mg/dia. É importante que seja utilizada a dose eficaz mais baixa como terapêutica de manutenção.

#### **Para o tratamento em associação dos episódios depressivos *major* na PDM:**

Seroquel XR deve ser administrado antes de deitar. A dose diária no início da terapêutica é 50 mg nos Dias 1 e 2, e 150 mg nos Dias 3 e 4. O efeito antidepressivo foi observado com doses de 150 e 300 mg/dia em ensaios de curta duração como terapêutica de associação (com amitriptilina, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – ver Secção 5.1) e com 50 mg/dia em ensaios em monoterapia de curta duração. Existe um risco aumentado de acontecimentos adversos com doses superiores. Os médicos deverão, assim, assegurar que a dose eficaz mais baixa, iniciada com 50 mg/dia, é utilizada no tratamento. A necessidade de aumentar a dose de 150 para 300 mg/dia deverá ser baseada na avaliação individual do doente.

#### ***Substituição do tratamento com Seroquel comprimidos de libertação imediata:***

Para um regime posológico mais conveniente, os doentes que estejam atualmente a ser tratados com Seroquel comprimidos de libertação imediata, em doses divididas, podem fazer a substituição para a dose diária total equivalente de Seroquel XR, administrada uma vez ao dia. Podem ser necessários ajustes posológicos individuais.

### ***Idosos:***

Tal como com outros antipsicóticos e antidepressivos, Seroquel XR deve ser utilizado com precaução nos idosos, especialmente durante o período inicial de tratamento. Poderá ser necessário efetuar uma titulação mais lenta de Seroquel XR e utilizar uma dose terapêutica diária inferior à utilizada em doentes mais jovens. A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em 30% a 50% em

doentes idosos comparativamente com os doentes mais jovens. Os doentes idosos devem iniciar a terapêutica com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até à dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente.

Em doentes idosos com episódios depressivos *major* na PDM, a dosagem deve ser iniciada com 50 mg/dia nos Dias 1-3, aumentando para 100 mg/dia no Dia 4 e 150 mg/dia no Dia 8. Deverá ser utilizada a dose eficaz mais baixa, iniciada com 50 mg/dia. Com base na avaliação individual do doente, se for necessário um aumento da dose para 300 mg/dia, o mesmo não deve ser efetuado antes do Dia 22 do tratamento.

A eficácia e segurança não foram avaliadas em doentes com idade superior a 65 anos com episódios depressivos no contexto da perturbação bipolar.

#### ***População pediátrica***

Não se recomenda a utilização de Seroquel XR em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados para suportar a sua utilização neste grupo etário. A evidência disponível com base em ensaios clínicos controlados com placebo encontra-se referida nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

#### ***Compromisso renal:***

Não é necessário efetuar ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

#### ***Compromisso hepático:***

A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado. Assim, Seroquel XR deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático conhecido, especialmente durante o período inicial de tratamento. Os doentes com compromisso hepático devem iniciar o tratamento com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até à dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes deste medicamento.

A administração concomitante de inibidores do citocromo P450 3A4, tais como inibidores da protease-VIH, agentes antifúngicos do grupo azol, eritromicina, claritromicina e nefazodona, está contraindicada (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Uma vez que Seroquel XR tem várias indicações, o perfil de segurança deverá ser considerado em função do diagnóstico individual do doente e da dose que está a ser administrada.

A eficácia e segurança a longo prazo, em doentes com PDM, não foram avaliadas como terapêutica de associação, contudo, a eficácia e segurança a longo prazo foram avaliadas em doentes adultos em monoterapia (ver Secção 5.1).

#### ***População pediátrica***

Não se recomenda a utilização de quetiapina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados para suportar a sua utilização neste grupo etário. Ensaios clínicos com quetiapina demonstraram que, adicionalmente ao perfil de segurança identificado em adultos (ver secção 4.8), alguns acontecimentos adversos ocorreram com uma frequência mais elevada em crianças e adolescentes comparativamente a adultos (aumento do apetite, aumento dos níveis séricos de prolactina, vômitos, rinite e síncope) ou podem ter implicações diferentes em crianças e adolescentes (sintomas extrapiramidais e irritabilidade) e foi identificado um que não tinha sido previamente observado em estudos com adultos (aumento da pressão sanguínea). Foram também observadas alterações dos testes da função da tiroide em crianças e adolescentes.

Adicionalmente, as implicações a longo prazo relativas à segurança do tratamento com quetiapina, no crescimento e maturação, não foram estudadas para além das 26 semanas. Implicações a longo prazo no desenvolvimento cognitivo e comportamental não são conhecidas.

Em ensaios clínicos controlados com placebo, realizados em doentes crianças e adolescentes, a quetiapina foi associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP) comparativamente ao placebo, em doentes tratados para a esquizofrenia, mania bipolar e depressão bipolar (ver secção 4.8).

#### ***Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico:***

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoflagelação e suicídio (eventos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Considerando que podem não ocorrer melhorias durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente até ocorrência de melhoria. A experiência geral clínica indica que o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Adicionalmente, os médicos devem considerar o risco potencial de eventos relacionados com suicídio após cessação abrupta do tratamento com quetiapina, devido a fatores de risco conhecidos para a doença que está a ser tratada.

Outras doenças psiquiátricas para as quais quetiapina é prescrita podem também estar associadas a um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio. Adicionalmente, estas doenças podem ser comórbidas com episódios depressivos *major*. As mesmas precauções observadas ao tratar doentes com episódios depressivos *major* devem, como tal, ser observadas ao tratar doentes com outras doenças psiquiátricas.

Doentes com uma história de eventos relacionados com suicídio, ou aqueles que exibem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, são reconhecidos como tendo um risco superior de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos, controlados com placebo, de medicamentos antidepressivos em doentes adultos com perturbações psiquiátricas, mostrou um risco acrescido de comportamento suicida com antidepressivos comparativamente ao placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos.

A terapêutica medicamentosa deve ser acompanhada de uma supervisão cuidada dos doentes, em particular, aqueles em elevado risco, especialmente na fase inicial de tratamento e após alterações posológicas. Doentes (e cuidadores dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorização de qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas e alterações não usuais de comportamento e para procurar aconselhamento médico imediatamente caso esses sintomas ocorram.

Em estudos clínicos de menor duração controlados com placebo, em doentes com episódios depressivos *major* na perturbação bipolar, foi observado um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo (3,0% vs 0%, respetivamente). Em estudos clínicos de doentes com PDM, a incidência de eventos relacionados com suicídio observada em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) foi 2,1% (3/144) para quetiapina e 1,3% (1/75) para placebo.

#### ***Risco Metabólico***

Dado o risco observado de agravamento do seu perfil metabólico, incluindo alterações no peso, glicemia (ver hiperglicemia) e lípidos, os quais foram identificados em ensaios clínicos, os parâmetros metabólicos do doente devem ser avaliados no início do tratamento e alterações destes parâmetros devem ser controladas regularmente durante o decorrer do tratamento. O agravamento destes parâmetros deve ser tratado de forma clinicamente apropriada (ver também secção 4.8).

#### ***Sintomas extrapiramidais:***

Em ensaios clínicos controlados com placebo, em doentes adultos, a quetiapina foi associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP), comparativamente ao placebo em doentes tratados para episódios depressivos *major* na perturbação bipolar e perturbação depressiva *major* (ver secções 4.8 e 5.1).

A utilização de quetiapina tem sido associada ao desenvolvimento de acatísia, caracterizada por uma irrequietude subjetivamente desagradável ou angustiante e pela necessidade de movimento frequente acompanhado pela incapacidade de se sentar ou ficar quieto. É mais frequente acontecer nas primeiras semanas de tratamento. Em doentes que desenvolvem estes sintomas, o aumento da dose pode ser prejudicial.

#### ***Discinesia tardia:***

Se surgirem sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento com quetiapina. Os sintomas de discinesia tardia podem agravar ou mesmo surgir após a suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

#### ***Sonolência e tonturas:***

O tratamento com quetiapina foi associado a sonolência e sintomas relacionados, tais como sedação (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, no tratamento de doentes com depressão bipolar e perturbação depressiva *major*, o início ocorreu normalmente nos primeiros 3 dias de tratamento, e com uma intensidade predominantemente ligeira a moderada. Doentes que experienciaram sonolência de intensidade grave podem necessitar de contacto mais frequente para um mínimo de 2 semanas após o início da sonolência, ou até que os sintomas melhorem, podendo ser necessário considerar a suspensão do tratamento.

#### ***Hipotensão ortostática***

O tratamento com quetiapina tem sido associado a hipotensão ortostática e tonturas relacionadas (ver Secção 4.8) que, tal como a sonolência, surgem, usualmente durante o período inicial de titulação da dose. Este efeito pode aumentar a ocorrência de ferimentos acidentais (quedas), especialmente na população idosa. Consequentemente, os doentes devem ser aconselhados a ser prudentes enquanto não estiverem familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida, doença cerebrovascular ou outras situações de predisposição para hipotensão. Deve ser considerada uma redução da dose ou uma titulação mais gradual se ocorrer hipotensão ortostática, especialmente em doentes com história de doença cardiovascular.

#### ***Convulsões:***

Em ensaios clínicos controlados não se verificaram diferenças na incidência de convulsões em doentes tratados com quetiapina ou placebo. Não estão disponíveis dados relativos à incidência de convulsões em doentes com história de doença convulsiva. Tal como com outros antipsicóticos, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com história clínica de convulsões (ver Secção 4.8).

#### ***Síndrome Maligna dos Neurolépticos:***

A síndrome maligna dos neurolépticos tem sido associada ao tratamento antipsicótico, incluindo com quetiapina (ver secção 4.8). As manifestações clínicas incluem hipertermia, alteração do estado mental, rigidez muscular, instabilidade autonómica e aumento dos níveis de creatina fosfoquinase. Neste caso, o tratamento com quetiapina deve ser interrompido e instituído tratamento adequado.

#### ***Neutropenia grave e agranulocitose:***

Foi notificada neutropenia grave (contagem de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ) em ensaios clínicos com quetiapina. A maioria dos casos de neutropenia grave ocorreu alguns meses após o início da terapêutica com quetiapina. Não houve uma relação aparente com a dose. Durante a experiência pós-comercialização, alguns casos foram fatais. Os possíveis fatores de risco para a neutropenia incluem contagem de leucócitos (WBC) baixa pré-existente e história de neutropenia induzida por fármacos. No entanto, ocorreram alguns casos de neutropenia em doentes sem fatores de risco pré-existentes. A

quetiapina deve ser suspensa em doentes com uma contagem de neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/L$ . Os doentes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de infeção, e as contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas (até excederem  $1,5 \times 10^9/L$ ) (ver secção 5.1).

A neutropenia deve ser considerada em doentes que se apresentem com infeção ou febre, particularmente na ausência de fatores de predisposição óbvios e, deve ser tratada de forma clinicamente apropriada.

Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente o aparecimento de sinais/sintomas consistentes com agranulocitose ou infeção (p. ex. febre, fraqueza, letargia ou faringite) em qualquer momento, durante a terapêutica com Seroquel XR. Estes doentes devem fazer, prontamente, a WBC e determinação do número absoluto de neutrófilos (ANC), especialmente na ausência de fatores de predisposição.

#### ***Interações:***

Ver também secção 4.5.

O uso concomitante de quetiapina com fármacos fortemente indutores das enzimas hepáticas, tais como a carbamazepina ou fenitoína, diminui substancialmente as concentrações plasmáticas de quetiapina, o que poderá afetar a eficácia da terapêutica com quetiapina. Em doentes que estejam a tomar fármacos indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com quetiapina deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de quetiapina se sobrepõem aos riscos associados à retirada do fármaco indutor da enzima hepática. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (p.ex. valproato de sódio).

#### ***Peso***

O aumento de peso foi notificado em doentes que foram tratados com quetiapina, e deve ser monitorizado e gerido de forma clinicamente apropriada, de acordo com as recomendações de utilização de antipsicóticos (ver Secções 4.8 e 5.1).

#### ***Hiperglicemia:***

Hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação da diabetes ocasionalmente associada a cetoacidose ou coma foi notificada raramente, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Em alguns casos, um aumento prévio no peso corporal foi notificado, pelo que poderá ser um fator de predisposição. Recomenda-se uma monitorização clínica adequada de acordo com as recomendações utilizadas para o uso de antipsicóticos. Doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo quetiapina, devem ser observados para identificação de sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser monitorizados regularmente, para controlo do aumento da glucose. O peso deve ser monitorizado regularmente.

#### ***Lípidos:***

Foram observados aumentos nos triglicéridos, colesterol LDL e colesterol total, e diminuição no colesterol HDL em ensaios clínicos com quetiapina (ver secção 4.8). As alterações de lípidos deverão ser geridas como apropriado clinicamente.

#### ***Prolongamento do intervalo QT:***

Em ensaios clínicos e utilizada de acordo com o Resumo das Características do Medicamento, a quetiapina não esteve associada ao aumento persistente do intervalo QT absoluto. De acordo com a experiência pós-comercialização, foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT com a quetiapina em doses terapêuticas (ver Secção 4.8) e em sobredosagem (ver Secção 4.9). Tal como com outros antipsicóticos, devem tomar-se precauções quando a quetiapina é prescrita em doentes com doença cardiovascular ou história familiar de prolongamento do intervalo QT. Também é necessária precaução quando a quetiapina é prescrita tanto com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT como em associação com neurolépticos, especialmente nos idosos, em doentes com

síndrome do intervalo QT longo congênito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesemia (ver secção 4.5).

### ***Cardiomiopatia e miocardite***

Foram notificados casos de cardiomiopatia e miocardite em ensaios clínicos e durante o período pós-comercialização, no entanto, não foi estabelecida uma relação de causalidade com a quetiapina. O tratamento com quetiapina deve ser reavaliado em doentes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardite.

### ***Interrupção da Terapêutica:***

Sintomas de abstinência agudos como insónia, náuseas, cefaleia, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade foram descritos após suspensão abrupta de quetiapina. É aconselhável a suspensão gradual da terapêutica, pelo menos durante um período mínimo de uma a duas semanas (ver secção 4.8).

### ***Doentes idosos com psicose associada a demência:***

A quetiapina não está aprovada para o tratamento da psicose associada a demência.

Em ensaios clínicos aleatorizados, controlados com placebo, realizados na população com demência com alguns antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento do risco de ocorrência de acontecimentos adversos cerebrovasculares de cerca de 3 vezes. O mecanismo para este aumento não é conhecido. Um risco aumentado não pode ser excluído para outros antipsicóticos ou para outras populações de doentes. A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes que apresentam fatores de risco para acidente vascular cerebral.

Numa meta-análise de antipsicóticos atípicos, foi notificado que doentes idosos com psicose associada a demência apresentam um risco aumentado de morte comparativamente ao placebo. Todavia, em dois estudos com quetiapina, de 10 semanas, controlados com placebo, na mesma população (n=710; média de idades: 83 anos; intervalo: 56-99 anos) a incidência de mortalidade em doentes tratados com quetiapina foi de 5,5% versus 3,2% no grupo do placebo. Os doentes nestes ensaios morreram por uma variedade de causas consistentes com as expectativas para esta população. Estes dados não permitem estabelecer uma relação causal entre o tratamento com quetiapina e a morte de doentes idosos com demência.

### ***Disfagia***

Disfagia (ver secção 4.8) foi notificada com quetiapina. A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

### ***Obstipação e obstrução intestinal***

A obstipação representa um fator de risco para a obstrução intestinal. Foram notificados casos de obstipação e obstrução intestinal com quetiapina (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Estes incluem casos fatais de doentes com risco acrescido de obstrução intestinal, incluindo doentes em tratamento com medicação concomitante múltipla que diminui a motilidade intestinal e/ou que podem não notificar sintomas de obstipação. Os doentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização cuidadosa e tratamento urgente.

### ***Tromboembolismo venoso (TEV)***

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco para o TEV, todos os possíveis fatores de risco para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com quetiapina e devem ser adotadas medidas preventivas.

### ***Pancreatite***

A pancreatite tem sido notificada em ensaios clínicos e durante a fase de pós-comercialização. De entre as notificações pós-comercialização, enquanto nem todos os casos foram afetados por variáveis de confundimento devido a fatores de risco, muitos doentes tinham fatores que se sabe estarem

associados com pancreatite, tais como triglicéridos aumentados (ver secção 4.4), cálculos biliares e consumo de álcool.

### ***Informação adicional***

Os dados sobre a quetiapina em combinação com valproato semissódico ou lítio nos episódios maníacos agudos moderados a graves são limitados; contudo, a terapêutica combinada foi bem tolerada (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados mostraram um efeito aditivo às 3 semanas.

### ***Lactose:***

Os comprimidos de Seroquel XR contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dados os efeitos primários da quetiapina sobre o sistema nervoso central, a quetiapina deve ser administrada com precaução em associação com outros medicamentos de ação central e com álcool.

O citocromo P450 (CYP) 3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de quetiapina (dose de 25 mg) com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, causou um aumento de 5 a 8 vezes na AUC da quetiapina. Com base neste facto, a administração de quetiapina concomitantemente com inibidores da CYP3A4 está contraindicada. Também não é recomendado o consumo de sumo de toranja durante a terapêutica com quetiapina.

Num ensaio clínico de doses múltiplas em doentes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante o tratamento com carbamazepina (um conhecido indutor das enzimas hepáticas), a administração concomitante de carbamazepina aumentou significativamente a depuração da quetiapina. Este aumento da depuração reduziu a exposição sistémica à quetiapina (de acordo com a AUC) para uma média de 13% da exposição registada durante a administração de quetiapina isoladamente, embora tenha sido observado um efeito superior em alguns doentes. Como consequência desta interação, pode ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas, o que poderá afetar a eficácia da terapêutica com quetiapina. A administração concomitante de quetiapina e fenitoína (outro indutor enzimático microsomal) causou um maior aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 450%. Em doentes que estejam a tomar indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com quetiapina deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de quetiapina se sobrepõem aos riscos associados à retirada do indutor da enzima hepática. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (p. ex. valproato de sódio) (ver secção 4.4).

A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada pela administração concomitante dos antidepressivos imipramina (um conhecido inibidor da CYP 2D6) ou fluoxetina (um conhecido inibidor da CYP 3A4 e CYP 2D6).

A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada pela administração concomitante dos antipsicóticos risperidona ou haloperidol. A administração concomitante de quetiapina e tioridazina causou um aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 70%.

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada após administração concomitantemente com a cimetidina.

A farmacocinética do lítio não foi alterada quando administrado concomitantemente com quetiapina.

Num estudo de 6 semanas, aleatorizado de lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel XR em doentes adultos com mania aguda, observou-se uma incidência superior de acontecimentos relacionados com efeitos extrapiramidais (em particular tremores), sonolência e aumento de peso no

grupo tratado com a associação com lítio comparativamente ao grupo tratado em associação com placebo (ver secção 5.1).

A farmacocinética de valproato de sódio e quetiapina não sofreu uma alteração clinicamente relevante quando administrados concomitantemente. Num estudo retrospectivo em crianças e adolescentes que tomaram valproato, quetiapina, ou ambos, verificou-se uma maior incidência de leucopenia e neutropenia no grupo que tomou a combinação versus os grupos de monoterapia.

Não foram efetuados estudos formais de interações com os medicamentos cardiovasculares vulgarmente utilizados.

A quetiapina deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com medicamentos conhecidos por originar desequilíbrio eletrolítico ou por aumentarem o intervalo QT.

Foram notificados resultados de falsos positivos em imunoenaios enzimáticos para a metadona e antidepressivos tricíclicos em doentes a tomar quetiapina. Os resultados questionáveis de imunoenaios de rastreio devem ser confirmados por uma técnica cromatográfica apropriada.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

###### *Primeiro trimestre*

A quantidade moderada de dados publicados de exposição durante a gravidez (ou seja, entre 300-1.000 resultados de gravidez), incluindo notificações individuais e alguns estudos observacionais não sugere um risco acrescido de malformações devido ao tratamento. No entanto, com base em todos os dados disponíveis, não pode retirar-se uma conclusão definitiva. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Assim, A quetiapina, deve apenas ser utilizada durante a gravidez, se os benefícios justificarem os potenciais riscos.

###### *Terceiro trimestre*

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo quetiapina) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em intensidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

##### Amamentação

Com base em dados muito limitados de relatórios publicados relativos à excreção de quetiapina no leite materno, a excreção de quetiapina em doses terapêuticas parece ser inconsistente. Devido à ausência de dados robustos, deve tomar-se a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento com Seroquel XR, tendo em conta os benefícios da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

##### Fertilidade

Os efeitos da quetiapina na fertilidade humana não foram avaliados. Verificaram-se efeitos relacionados com o aumento dos níveis de prolactina em ratos, embora estes não sejam diretamente relevantes para o humano (ver secção 5.3 dados pré-clínicos).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Dados os seus efeitos primários sobre o sistema nervoso central, a quetiapina pode interferir com atividades que requerem estado de alerta mental. Portanto, deve-se recomendar aos doentes para não conduzirem nem operarem máquinas até ser conhecida a sua suscetibilidade individual.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas com a quetiapina ( $\geq 10\%$ ) são sonolência, tonturas, cefaleia, boca seca, sintomas de abstinência (suspensão), elevação dos níveis de triglicéridos séricos, elevação do colesterol total (predominantemente do colesterol LDL), diminuição do colesterol HDL, aumento de peso, diminuição da hemoglobina e sintomas extrapiramidais.

As incidências de RAMs associadas à terapêutica com quetiapina, estão indicadas na tabela abaixo (Tabela 1), de acordo com o formato recomendado pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)*.

**Tabela 1 RAMs associadas ao tratamento com quetiapina**

**A frequência das reações adversas está convencionada da seguinte maneira: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).**

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Hemoglobina diminuída <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1,28</sup> , número de neutrófilos diminuído, eosinófilos aumentados <sup>27</sup>	Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas diminuído <sup>13</sup>	Agranulocitose <sup>26</sup>		Neutropenia <sup>1</sup>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas cutâneas)		Reação anafilática <sup>5</sup>	
<i>Doenças endócrinas</i>		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , diminuição da T4 total <sup>24</sup> , diminuição da T4 livre <sup>24</sup> , diminuição da T3 total <sup>24</sup> , aumento da TSH <sup>24</sup>	Diminuição da T3 livre <sup>24</sup> , hipotireoidismo <sup>21</sup>		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Aumento dos níveis séricos de triglicéridos <sup>10,30</sup> , aumento do colesterol total (predominantemente o LDL-colesterol) <sup>11,30</sup> , diminuição do HDL-colesterol <sup>17,30</sup> , aumento de peso <sup>8,30</sup>	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicêmicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Diabetes Mellitus <sup>1,5</sup>	Síndrome metabólico <sup>29</sup>	Exacerbação da diabetes pré-existente	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		Sonhos anormais e pesadelos, ideação suicida e comportamento suicida <sup>20</sup>		Sonambulismo e reações relacionadas tais como somnilóquio e perturbações alimentares ligadas ao sono		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas <sup>4, 16</sup> , sonolência <sup>2, 16</sup> ,	Disartria	Convulsões <sup>1</sup> , síndrome das			

<b>CSO</b>	<b>Muito Frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco Frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
	cefaleia, sintomas extrapiramidais <sup>1, 21</sup>		pernas irrequietas, discinesia tardia <sup>1,5</sup> , síncope <sup>4,16</sup>			
<i>Cardiopatias</i>		Taquicardia <sup>4</sup> , palpitações <sup>23</sup>	Prolongamento do intervalo QT <sup>1,12,18</sup> , bradicardia <sup>32</sup>			
<i>Afeções oculares</i>		Visão turva				
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão ortostática <sup>4,16</sup>		Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Dispneia <sup>23</sup>	Rinite			
<i>Doenças Gastro-intestinais</i>	Boca seca	Obstipação, dispepsia, vômito <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatite <sup>1</sup> , obstrução intestinal/íleo		
<i>Afeções hepatobiliares</i>		Elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT) <sup>3</sup> , aumento dos níveis de gama-GT <sup>3</sup>	Elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) <sup>3</sup>	Icterícia <sup>5</sup> , hepatite		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>					Angioedema <sup>5</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>					Rabdomiólise	
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Retenção urinária			
<i>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</i>						Síndrome neonatal de abstinência de fármacos <sup>31</sup>
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Disfunção sexual	Priapismo, galactorreia, inchaço mamário, distúrbios menstruais		
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Sintomas de abstinência de terapêutica <sup>1,9</sup>	Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade, pirexia		Síndrome maligna dos neurolépticos <sup>1</sup> , hipotermia		
<i>Exames complementares de Diagnóstico</i>				Aumento da creatina fosfoquinase no sangue <sup>14</sup>		

- (1) Ver secção 4.4.
- (2) Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.
- (3) Foram observadas elevações assintomáticas (alteração do normal para >3 X LSN (Limite Superior Normal) a qualquer altura) nas transaminases séricas (ALT, AST) ou nos níveis de gama-GT em alguns doentes tratados com quetiapina. Estas elevações foram geralmente reversíveis com a continuação do tratamento com quetiapina.
- (4) Tal como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa adrenérgica, a quetiapina pode habitualmente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, em alguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
- (5) O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização com a formulação de comprimidos de libertação imediata de quetiapina.
- (6) Glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) ou glicemia pós-prandial  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) pelo menos numa ocasião.
- (7) Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar.
- (8) Com base no aumento >7% na massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as semanas iniciais de tratamento em adultos.
- (9) Os seguintes sintomas de abstinência, foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos agudos em monoterapia, controlados com placebo, que avaliaram os sintomas de abstinência: insónia, náusea, cefaleia, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente 1 semana após a suspensão.
- (10) Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião.
- (11) Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) no colesterol LDL. A alteração média entre doentes com este aumento foi 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
- (12) Ver texto abaixo.
- (13) Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  em pelo menos uma ocasião.
- (14) Tendo como base as notificações de acontecimentos adversos em ensaios clínicos de aumento da creatina fosfoquinase no sangue não associado à síndrome maligna dos neurolépticos.
- (15) Níveis de prolactina (doentes >18 anos de idade): >20  $\mu\text{g/L}$  (>869,56 pmol/L) nos homens; >30  $\mu\text{g/L}$  (>1304,34 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura.
- (16) Pode originar quedas.
- (17) Colesterol HDL: homens <40 mg/dL (1,025 mmol/L); mulheres <50 mg/dL (1,282 mmol/L), em qualquer momento.
- (18) Incidência de doentes com alteração do intervalo QTc de <450 msec para  $\geq 450$  msec com um aumento de  $\geq 30$  msec. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes com alteração para níveis clinicamente significativos foi similar entre quetiapina e placebo.
- (19) Alteração de valores >132 mmol/L para  $\leq 132$  mmol/L pelo menos numa situação.
- (20) Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com quetiapina ou logo após interrupção da terapêutica (ver Secções 4.4 e 5.1).
- (21) Ver secção 5.1.
- (22) A diminuição da hemoglobina para  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) nos homens,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer momento foi -1,50 g/dL.
- (23) Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
- (24) Com base em alterações desde o valor inicial normal, até valores com potencial clinicamente relevante a qualquer momento, após o valor inicial em todos os ensaios clínicos. Alterações na T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidos como <0,8 x LLN (pmol/L) e mudanças na TSH como >5 mIU/L a qualquer momento.
- (25) Com base no aumento da taxa de vômito em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade).

(26) Baseado na alteração dos valores iniciais de neutrófilos de  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , para  $< 0,5 \times 10^9/L$  em qualquer momento durante o tratamento e baseado em doentes com neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) e infeção durante todos os ensaios clínicos com quetiapina (ver Secção 4.4).

(27) Baseado na alteração dos valores basais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento pós valores basais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos eosinófilos estão definidas como  $> 1 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.

(28) Baseado na alteração dos valores iniciais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento, após valores iniciais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos glóbulos brancos estão definidas como  $\leq 3 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.

(29) Baseado nas notificações de acontecimentos adversos de síndrome metabólica a partir de todos os ensaios clínicos com quetiapina.

(30) Em alguns doentes, foi observado em ensaios clínicos, o agravamento de mais do que um fator metabólico: peso corporal, glicemia e lípidos (ver Secção 4.4).

(31) Ver Secção 4.6.

(32) Pode ocorrer no início ou próximo do início do tratamento e estar associada com hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada na notificação de acontecimentos adversos de bradicardia e acontecimentos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e “torsade de pointes”, com a utilização de neurolépticos, considerados efeitos de classe.

### População pediátrica

Para crianças e adolescentes, devem ser consideradas as mesmas RAMs acima descritas para os adultos. A tabela seguinte resume as RAMs que ocorrem numa categoria de frequência mais elevada em doentes crianças e adolescentes (10 - 17 anos de idade) do que na população adulta, ou RAMs que não foram identificadas na população adulta.

### Tabela 2 RAMs associadas à terapêutica com quetiapina que ocorrem com uma frequência superior em crianças e adolescentes relativamente aos adultos, ou não identificadas na população adulta

As frequências das reações adversas estão convencionadas da seguinte maneira: Muito frequentes ( $> 1/10$ ), frequentes ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ).

CSO	Muito frequentes	Frequentes
<i>Doenças endócrinas</i>	Aumento da prolactina <sup>1</sup>	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Aumento do apetite	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Sintomas extrapiramidais <sup>3,4</sup>	Síncope
<i>Vasculopatias</i>	Aumento da tensão arterial <sup>2</sup>	
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Rinite
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Vómito	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		Irritabilidade <sup>3</sup>

1. Níveis de prolactina (doentes  $< 18$  anos de idade):  $> 20 \mu g/L$  ( $> 869,56 \text{ pmol/L}$ ) nos homens;  $> 26 \mu g/L$  ( $> 1130,428 \text{ pmol/L}$ ) nas mulheres em qualquer altura. Menos de 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina para  $> 100 \mu g/L$ .

2. Baseado nas alterações acima dos limites clinicamente significativos (adaptado dos critérios do *National Institutes of Health*) ou aumentos  $> 20 \text{ mmHg}$  para a pressão sistólica ou  $> 10 \text{ mmHg}$  para a pressão diastólica em qualquer altura em dois ensaios clínicos de fase aguda (3-6 semanas) controlados com placebo em crianças e adolescentes.

3. Nota: A frequência é consistente com o observado em adultos, no entanto, pode estar associada a implicações clínicas diferentes em crianças e adolescentes, em comparação com os adultos.

4. Ver secção 5.1.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

De um modo geral, os sinais e sintomas notificados foram os resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos desta substância ativa, ou seja, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão. A sobredosagem pode levar ao prolongamento do intervalo QT, convulsões, estado de mal epiléptico, rabdomiolise, depressão respiratória, retenção urinária, confusão, delírio e/ou agitação, coma e morte. Nos doentes com doença cardiovascular grave pré-existente pode existir um aumento do risco dos efeitos de sobredosagem (ver secção 4.4 Hipotensão ortostática).

### **Tratamento da sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para a quetiapina. Em casos de intoxicação grave, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de múltiplos fármacos, sendo recomendados procedimentos de cuidados intensivos, incluindo o estabelecimento e manutenção da função respiratória, assegurando a oxigenação e ventilação adequadas, e a monitorização e suporte do sistema cardiovascular.

Com base na literatura publicada, os doentes com delírio, agitação e síndrome anticolinérgico evidente podem ser tratados com fisostigmina, 1-2 mg (sob monitorização eletrocardiográfica contínua). Este não está recomendado como tratamento padrão devido aos potenciais efeitos negativos da fisostigmina na condutividade cardíaca. A fisostigmina pode ser utilizada caso não se verifiquem anomalias no ECG. A fisostigmina não deve ser utilizada em casos de disritmia, em qualquer grau de bloqueio cardíaco ou alongamento da curva QRS.

Enquanto a prevenção da absorção em casos de sobredosagem não foi investigada, a lavagem gástrica pode ser indicada em casos de envenenamento grave e, se possível, deve ser efetuada até uma hora após a ingestão. Deve ser considerada a administração de carvão ativado.

Nos casos de sobredosagem com quetiapina, a hipotensão refratária deverá ser tratada com medidas apropriadas tais como fluidos intravenosos e/ou agentes simpaticomiméticos. A epinefrina e a dopamina devem ser evitadas, pois a estimulação beta pode agravar a hipotensão no bloqueio alfa induzido pela quetiapina.

Deve manter-se uma supervisão e monitorização médica continuada até que o doente recupere.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas e tiazepinas  
Código ATC: N05A H04

#### **Mecanismo de ação:**

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático ativo humano, a norquetiapina, interagem com um largo número de recetores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os recetores cerebrais da serotonina (5HT<sub>2</sub>) e da dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Pensa-se que esta associação do antagonismo dos recetores e a maior seletividade para os recetores 5HT<sub>2</sub> em relação aos recetores D<sub>2</sub>, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Seroquel comparativamente com os antipsicóticos típicos. A quetiapina e a norquetiapina não apresentam afinidade relevante para os recetores das benzodiazepinas mas têm elevada afinidade para os recetores histaminérgicos e alfa 1 adrenérgicos, afinidade moderada para os recetores alfa 2 adrenérgicos e afinidade moderada a alta para vários recetores muscarínicos. A inibição do NET (transportador da norepinefrina) e a ação parcialmente agonista do recetor 5HT<sub>1A</sub> da norquetiapina pode contribuir para a eficácia terapêutica de Seroquel XR como antidepressivo.

#### **Efeitos farmacodinâmicos:**

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, tal como fuga condicionada. Também bloqueia a ação dos agonistas da dopamina, determinada quer pelo comportamento ou electrofisiologicamente, e eleva as concentrações do metabolito da dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos recetores D<sub>2</sub>.

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia, para doses eficazes no bloqueio dos recetores D<sub>2</sub> da dopamina. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico, pois produz um bloqueio por despolarização do mesolímbico, mas não bloqueia os neurónios dopaminérgicos nigroestriados, após administração crónica. A quetiapina exhibe um risco distónico mínimo em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou que tiveram contacto com o fármaco pela primeira vez, após administração aguda e crónica (ver Secção 4.8).

#### **Eficácia clínica:**

##### **Esquizofrenia**

A eficácia do Seroquel XR no tratamento da esquizofrenia foi demonstrada num estudo controlado com placebo, de 6 semanas de duração, em doentes que cumpriam os critérios DSM-IV para a esquizofrenia, e num estudo controlado com substância ativa, de substituição de Seroquel comprimidos de libertação imediata por Seroquel XR, em doentes em ambulatório com esquizofrenia clinicamente estável. A variável primária do estudo, controlado com placebo foi a variação da pontuação total da PANSS, desde o valor inicial até à avaliação final. Seroquel XR 400 mg/dia, 600 mg/dia e 800 mg/dia foram associados a melhorias estatisticamente significativas nos sintomas psicóticos comparativamente ao placebo. A dimensão do efeito com as doses de 600 mg e 800 mg foi superior ao efeito com a dose de 400 mg.

A variável primária do estudo de substituição, controlado a 6 semanas, foi a proporção de doentes que mostraram falta de eficácia, ou seja, os doentes que cessaram o tratamento por falta de eficácia ou aqueles cuja pontuação total PANSS aumentou 20% ou mais, desde a aleatorização até qualquer uma das visitas. Nos doentes estabilizados com Seroquel comprimidos de libertação imediata 400 mg a 800 mg, a eficácia foi mantida quando os doentes mudaram para uma dose diária equivalente de Seroquel XR, administrado uma vez por dia.

Num ensaio clínico de longa duração em doentes com esquizofrenia estável previamente mantidos com Seroquel XR durante 16 semanas, Seroquel XR foi mais eficaz na prevenção das recorrências em comparação com o placebo. Os riscos estimados de recorrência após 6 meses de tratamento foram de 14,3% para o grupo tratado com Seroquel XR comparativamente a 68,2% no grupo do placebo. A dose média foi de 669 mg. Não há evidências adicionais de segurança associadas ao tratamento com Seroquel XR até 9 meses (mediana 7 meses). Em particular, não aumentaram as notificações de acontecimentos adversos relacionados com SEP e aumento de peso, no tratamento a longo prazo com Seroquel XR.

## **Perturbação bipolar**

No tratamento dos episódios maníacos moderados a graves, Seroquel demonstrou uma eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos às 3 e 12 semanas, em dois ensaios de monoterapia. A eficácia de Seroquel XR foi adicionalmente demonstrada de modo significativo versus placebo num estudo adicional de 3 semanas. Seroquel XR foi administrado em doses no intervalo de 400 a 800 mg/dia, e a dose média foi de aproximadamente 600 mg/dia. Os dados sobre Seroquel em combinação com valproato semissódico ou lítio nos episódios maníacos agudos moderados a graves às 3 e 6 semanas são limitados; contudo, a terapêutica combinada foi bem tolerada. Os dados mostraram um efeito aditivo às 3 semanas. Um segundo estudo não demonstrou um efeito aditivo às 6 semanas.

Num ensaio clínico, em doentes com episódios depressivos na perturbação bipolar I ou II, Seroquel XR 300 mg/dia mostrou eficácia superior ao placebo na redução da pontuação total MADRS.

Em 4 ensaios clínicos adicionais com quetiapina, com a duração de 8 semanas, em doentes com episódios depressivos moderados a graves na perturbação bipolar I ou II, Seroquel IR 300 mg e 600 mg foi significativamente superior ao grupo de doentes tratados com placebo nas medidas relevantes: melhoria média da MADRS e resposta definida como pelo menos uma melhoria de 50% na pontuação total da MADRS relativamente à pontuação inicial. Não se verificou diferença na magnitude do efeito entre os doentes que receberam 300 mg de Seroquel IR e aqueles que receberam uma dose de 600 mg.

Na fase de manutenção de dois destes estudos, foi demonstrado que o tratamento a longo prazo de doentes que responderam a Seroquel IR 300 ou 600 mg foi eficaz comparativamente ao tratamento com placebo no que respeita aos sintomas depressivos, mas não relativamente aos sintomas maníacos.

Em dois estudos de prevenção da recorrência que avaliaram a quetiapina em combinação com estabilizadores do humor, em doentes com mania, deprimidos ou episódios mistos de humor, a associação com quetiapina foi superior aos estabilizadores do humor em monoterapia no que respeita ao aumento do tempo até à recorrência de outro evento de humor (maníaco, misto ou depressivo). A quetiapina foi administrada duas vezes ao dia, num total de 400 mg a 800 mg por dia em associação com lítio ou valproato.

Num estudo aleatorizado de 6 semanas com lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel XR em doentes adultos com mania aguda, a diferença na melhoria da YMRS média entre o grupo tratado em associação com lítio e o grupo tratado em associação com placebo foi de 2,8 pontos e a diferença na percentagem dos doentes que responderam à terapêutica (definida como melhoria de 50% do nível basal da YMRS) foi de 11% (79% no grupo tratado com lítio vs 68% no grupo tratado em associação com placebo).

Num estudo a longo prazo (até 2 anos de tratamento) que avaliou a prevenção das recorrências em doentes com episódios de humor maníacos, mistos ou depressivos, a quetiapina foi superior ao placebo ao aumentar o tempo até à recorrência de qualquer episódio de alteração de humor (maníaco, misto ou depressivo), em doentes com perturbação bipolar I. O número de doentes com alteração de humor foi 91 (22,5%) no grupo da quetiapina, 208 (51,5%) no grupo com placebo e 95 (26,1%) no grupo de tratamento com lítio, respetivamente. Em doentes que responderam à quetiapina, quando se compara o tratamento continuado com quetiapina com a mudança de tratamento para lítio, os resultados indicam que a mudança para tratamento com lítio não parece estar associada ao aumento de tempo até à recorrência de um episódio de alteração de humor.

## **Episódios depressivos *major* na PDM**

Dois estudos de curta duração (6 semanas) incluíram doentes que haviam mostrado resposta inadequada a pelo menos um antidepressivo. Seroquel XR 150 mg e 300 mg/dia, administrado como tratamento de associação à terapêutica antidepressiva (amitriptilina, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina ou venlafaxina) demonstrou superioridade face à terapêutica antidepressiva em monoterapia, na redução dos sintomas depressivos como avaliado

pela melhoria da pontuação total da MADRS (alteração média dos mínimos quadrados vs. placebo de 2-3,3 pontos).

A eficácia e segurança a longo prazo, em doentes com PDM, não foram avaliadas na terapêutica de associação, contudo, a eficácia e segurança a longo prazo foram avaliadas em doentes adultos em monoterapia (ver em baixo).

Os estudos a seguir referidos, foram realizados com Seroquel XR em terapêutica em monoterapia, contudo Seroquel XR tem apenas indicação para ser utilizado como terapêutica de associação:

Em três de quatro estudos de curta duração (até 8 semanas) em monoterapia, em doentes com perturbação depressiva *major*, Seroquel XR 50 mg, 150 mg e 300 mg/dia mostrou eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas depressivos como avaliado pela melhoria na pontuação total da *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (alteração média dos mínimos quadrados vs. placebo de 2-4 pontos).

Num estudo em monoterapia na prevenção de recorrências, doentes com episódios depressivos estabilizados com tratamento de Seroquel XR em estudo aberto durante pelo menos 12 semanas, foram aleatorizados para Seroquel XR ou para placebo toma única diária até 52 semanas. A dose média de Seroquel XR durante a fase de aleatorização foi de 177 mg/dia. A incidência de recorrência foi de 14,2% para doentes tratados com Seroquel XR e de 34,4% para doentes tratados com placebo.

Num estudo de curta duração (9 semanas) em doentes idosos sem demência (idades entre 66 e 89 anos) com perturbação depressiva *major*, Seroquel XR, em dose flexível no intervalo de 50 mg a 300 mg/dia, mostrou eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas depressivos avaliada pela melhoria da pontuação total da MADRS (alteração média dos mínimos quadrados vs. placebo de -7,54). Neste estudo, os doentes aleatorizados para Seroquel XR receberam 50 mg/dia nos Dias 1-3, sendo que a dose podia ser aumentada para 100 mg/dia no Dia 4, 150 mg/dia no Dia 8 e até 300 mg/dia consoante a resposta clínica e tolerabilidade. A dose média de Seroquel XR foi 160 mg/dia. Com exceção da incidência de sintomas extrapiramidais (ver secção 4.8 e “Segurança Clínica” em baixo) a tolerabilidade de Seroquel XR toma única diária em doentes idosos foi comparável à observada em adultos (idades entre 18-65 anos). A proporção de doentes aleatorizados com idade superior a 75 anos foi de 19%.

### **Segurança clínica**

Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na esquizofrenia e na mania bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi semelhante à do placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina e 8,0% para placebo; mania bipolar: 11,2% para quetiapina e 11,4% para placebo). Taxas superiores de sintomas extrapiramidais foram observadas em doentes tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo, em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na PDM e depressão bipolar. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na depressão bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 8,9% para quetiapina comparativamente com 3,8% para placebo. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo em monoterapia, na perturbação depressiva *major*, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 5,4% para Seroquel XR e de 3,2% para placebo. Num ensaio de curta duração controlado com placebo, em monoterapia, em doentes idosos com perturbação depressiva *major*, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 9,0% para Seroquel XR e de 2,3% para placebo. Em ambas, depressão bipolar e PDM, a incidência dos acontecimentos adversos individuais (por exemplo, acatísia, perturbações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, inquietude, contrações musculares involuntárias, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) não excedeu 4% em nenhum grupo de tratamento.

Em estudos de curta duração, com dose fixa (50 mg/dia a 800 mg/dia), controlados com placebo (que variaram entre 3 e 8 semanas), a média do aumento de peso para doentes tratados com quetiapina variou entre 0,8 kg para a dose diária de 50 mg até 1,4 kg para a dose diária de 600 mg (com um

ganho inferior para uma dose diária de 800 mg), comparativamente a 0,2 kg para doentes tratados com placebo. A percentagem de doentes tratados com quetiapina que ganharam  $\geq 7\%$  de peso corporal variou entre 5,3% para a dose diária de 50 mg até 15,5% para a dose diária de 400 mg (com um ganho inferior para uma dose diária de 600 mg e 800 mg), comparativamente a 3,7 % para doentes tratados com placebo.

Um estudo aleatorizado de 6 semanas, com lítio e Seroquel XR versus placebo e Seroquel XR em doentes adultos com mania aguda, indicou que a associação de Seroquel XR e lítio induziu um maior número de acontecimentos adversos (63% versus 48% na associação Seroquel XR e placebo). Os resultados de segurança mostraram uma incidência superior de sintomas extrapiramidais, notificados em 16,8% dos doentes tratados em associação com lítio e 6,6% no grupo tratado em associação com placebo, a maioria dos quais consistiu em tremor, notificado por 15,6% dos doentes tratados em associação com lítio e 4,9% dos doentes tratados em associação com placebo. A incidência de sonolência foi superior no grupo tratado com Seroquel XR e lítio (12,7%), em comparação com o grupo tratado com Seroquel XR e placebo (5,5%). Adicionalmente, uma percentagem superior de doentes tratados com lítio (8,0%) registou aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) no final do tratamento em comparação com os doentes tratados com placebo (4,7%).

Ensaio de longa duração na prevenção das recorrências com um período aberto do estudo (que variaram entre 4 e 36 semanas), durante o qual os doentes foram tratados com quetiapina, seguido por um período de interrupção aleatorizada no qual os doentes foram aleatorizados para quetiapina ou placebo. Nos doentes que foram aleatorizados com quetiapina, a média de ganho de peso durante o período aberto do estudo foi de 2,56 kg e, na semana 48 do período de aleatorização, a média de ganho de peso foi de 3,22 kg, comparativamente ao valor inicial em período aberto do estudo. Nos doentes que foram aleatorizados com placebo, a média de ganho de peso durante o período aberto do estudo foi de 2,39 kg, e na semana 48 do período de aleatorização, a média de ganho de peso foi 0,89 kg, comparativamente ao valor inicial em período aberto do estudo.

Em estudos controlados com placebo, com doentes idosos com psicoses relacionadas com demência, a incidência de acontecimentos adversos cerebrovasculares por 100 doentes-ano não foi superior no grupo de doentes tratados com quetiapina comparativamente aos doentes do grupo tratado com placebo.

Em todos os ensaios clínicos de curta duração em monoterapia controlados com placebo, em doentes com uma contagem de neutrófilos de base  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , a incidência de pelo menos uma ocorrência de alteração para contagem de neutrófilos para  $< 1,5 \times 10^9/L$  foi 1,9% em doentes tratados com quetiapina comparativamente a 1,5% em doentes tratados com placebo. A incidência de alterações  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  foi igual (0,2%) em doentes tratados com quetiapina e em doentes tratados com placebo. Em todos os ensaios clínicos (controlados com placebo, abertos, com comparador ativo) em doentes com uma contagem de neutrófilos de base  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , a incidência de pelo menos uma ocorrência de alteração de contagem de neutrófilos para  $< 1,5 \times 10^9/L$  foi de 2,9% e para  $< 0,5 \times 10^9/L$  foi 0,21% em doentes tratados com quetiapina.

O tratamento com quetiapina foi associado a diminuições, relacionadas com a dose, dos níveis das hormonas da tiroide. A incidência das alterações na TSH foi de 3,2% para quetiapina versus 2,7% para placebo. A incidência de alterações recíprocas, com potencial clinicamente significativo de T3 ou T4 e TSH nestes estudos foram raras, e as alterações observadas nos níveis das hormonas da tiroide não foram associadas ao hipotireoidismo clinicamente sintomático. A diminuição dos níveis de T4 total e T4 livre foi máxima nas primeiras seis semanas de tratamento com quetiapina, sem diminuições posteriores durante o tratamento de longa duração. Em dois terços dos casos, a interrupção do tratamento com quetiapina esteve associada a uma inversão dos efeitos sobre a T4 total e T4 livre, independentemente da duração do tratamento.

#### Cataratas/opacidade do cristalino

Num ensaio clínico para avaliar o potencial cataratogénico de Seroquel (200-800 mg/dia) versus risperidona (2-8 mg/dia), em doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva, a percentagem

de doentes com aumento do grau de opacidade do cristalino foi não-superior com Seroquel (4%) comparativamente com risperidona (10%), em doentes com pelo menos 21 meses de exposição.

## **População pediátrica**

### **Eficácia clínica**

A eficácia e a segurança de Seroquel foram avaliadas num estudo de 3 semanas controlado com placebo no tratamento da mania (n= 284 doentes dos EUA, idades 10-17). Aproximadamente 45% da população de doentes teve um diagnóstico adicional de Perturbação de Défice de Atenção com Hiperatividade. Adicionalmente, foi efetuado um ensaio a 6 semanas controlado com placebo no tratamento da esquizofrenia (n = 222 doentes, idades 13-17). Em ambos os estudos, doentes com falta de resposta conhecida a Seroquel foram excluídos. O tratamento com Seroquel foi iniciado com 50 mg/dia e no dia 2 aumentou-se para 100 mg/dia; subsequentemente a dose foi titulada para uma dose alvo (mania 400-600 mg/dia; esquizofrenia 400-800 mg/dia), utilizando-se incrementos de 100 mg/dia administrados duas a três vezes por dia.

No estudo da mania, a diferença a partir dos valores iniciais da pontuação total da YMRS (ativo menos placebo), com base na alteração média dos Mínimos Quadrados, foi -5,21 para Seroquel 400 mg/dia e -6,56 para Seroquel 600 mg/dia. As taxas de resposta (melhoria  $\geq 50\%$  da YMRS) foram 64% para Seroquel 400 mg/dia, 58% para 600 mg/dia e 37% no braço do placebo.

No estudo da esquizofrenia, a diferença a partir dos valores iniciais da pontuação total da PANSS (ativo menos placebo), com base na alteração média dos Mínimos Quadrados, foi -8,16 para Seroquel 400 mg/dia e -9,29 para Seroquel 800 mg/dia. Nem na dose baixa (400 mg/dia) nem no regime de dose mais elevado (800 mg/dia), a quetiapina foi superior ao placebo, no que respeita à percentagem de doentes a atingirem uma resposta, definida como uma redução  $\geq 30\%$  desde os valores iniciais da pontuação total da PANSS. As doses mais elevadas resultaram numa taxa de resposta numericamente inferior, quer na mania quer na esquizofrenia.

Um terceiro estudo de curta duração em monoterapia controlado com placebo com Seroquel XR em crianças e adolescentes doentes (idades entre 10-17 anos) com depressão bipolar não demonstrou eficácia.

Não existem dados disponíveis na manutenção do efeito ou prevenção das recorrências neste grupo etário.

### **Segurança clínica**

Nos ensaios clínicos pediátricos de curta duração com quetiapina acima descritos, a taxa de SEP no braço ativo vs placebo foi 12,9% vs 5,3% no estudo da esquizofrenia, 3,6% vs 1,1% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. As taxas de aumento de peso  $\geq 7\%$  relativamente ao valor de peso inicial no braço ativo vs placebo foram 17% vs 2,5% nos estudos da esquizofrenia e mania bipolar e 12,5% vs 6% no estudo da depressão bipolar. As taxas de acontecimentos relacionados com suicídio no braço ativo vs placebo foram 1,4% vs 1,3% no estudo da esquizofrenia, 1,0% vs 0% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. Durante um período alargado de seguimento após tratamento, registaram-se dois acontecimentos adicionais relacionados com suicídio em dois doentes, no estudo da depressão bipolar; um dos doentes encontrava-se a fazer tratamento com quetiapina na altura em que ocorreu o evento.

### **Segurança a longo prazo**

Uma extensão aberta do estudo de 26 semana dos estudos agudos (n=380 doentes), com Seroquel em dose flexível entre 400-800 mg/dia, forneceu dados de segurança adicionais. Foram notificados aumentos da tensão arterial em crianças e adolescentes e aumento do apetite, sintomas extrapiramidais e aumento dos níveis séricos de prolactina foram mais frequentemente notificados em crianças e adolescentes relativamente a adultos (ver secção 4.4 e 4.8). Relativamente ao aumento de peso, após ajustamento para o crescimento normal a longo prazo, foi utilizado um aumento de pelo menos 0,5

relativamente ao Índice de Massa Corporal Basal (IMC) como medida das alterações com significado clínico; 18,3% dos doentes tratados com quetiapina durante pelo menos 26 semanas preencheram este critério.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção:

A quetiapina é bem absorvida após administração oral. Seroquel XR atinge picos de concentrações plasmáticas de quetiapina e norquetiapina aproximadamente 6 horas após a administração (T<sub>máx</sub>). O pico das concentrações molares do metabolito ativo norquetiapina no estado estacionário corresponde a 35% do observado para a quetiapina.

A farmacocinética da quetiapina e da norquetiapina são lineares e proporcionais à dose para doses até 800 mg administradas uma vez por dia. Quando Seroquel XR, administrado uma vez por dia, é comparado com a mesma dose diária total de fumarato de quetiapina em comprimidos de libertação imediata (Seroquel comprimidos de libertação imediata) administrados duas vezes por dia, a área sob a curva de tempo-concentração no plasma (AUC) é equivalente, mas a concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) é 13% inferior no estado estacionário. Quando Seroquel XR é comparado com Seroquel comprimidos de libertação imediata, a AUC do metabolito ativo norquetiapina é 18% inferior. Num estudo para avaliar o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da quetiapina, verificou-se que uma refeição com elevado teor de gordura causou aumentos estatisticamente significativos na C<sub>máx</sub> e AUC de Seroquel XR, de aproximadamente 50% e 20%, respetivamente. Não pode ser excluído que o efeito de uma refeição com elevado teor de gordura na formulação possa ser superior. Comparativamente, uma refeição ligeira não causou efeito significativo na C<sub>máx</sub> ou na AUC da quetiapina. É recomendado que Seroquel XR seja administrado uma vez por dia sem alimentos.

### Distribuição:

A quetiapina liga-se em cerca de 83% às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação:

A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado, com uma excreção na urina e nas fezes de menos de 5% do composto de origem na forma inalterada, após a administração de quetiapina marcada radioativamente.

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 pela CYP3A4.

Descobriu-se que a quetiapina e vários dos seus metabolitos (incluindo a norquetiapina) são inibidores fracos das atividades do citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, *in vitro*. Observa-se inibição do CYP, *in vitro*, apenas em concentrações aproximadas 5 a 50 vezes superiores às observadas no intervalo de doses 300 a 800 mg/dia nos seres humanos. Com base nestes resultados *in vitro*, não é esperado que a administração concomitante de quetiapina com outros fármacos resulte numa inibição clinicamente significativa pela quetiapina, do metabolismo mediado pelo citocromo P450 do outro fármaco. Em estudos animais, a quetiapina parece induzir as enzimas do citocromo P450. No entanto, num estudo específico de interações em doentes psicóticos, não se registou um aumento da atividade do citocromo P450 após administração de quetiapina.

### Eliminação:

O tempo de semivida de eliminação da quetiapina e da norquetiapina é de aproximadamente 7 e 12 horas, respetivamente. Aproximadamente 73% de medicamento marcado radioativamente foi excretado na urina e 21% nas fezes com menos de 5% do total de radioatividade representando fármaco inalterado. Menos de 5% da fração molar média da dose de quetiapina livre e do metabolito plasmático do ser humano ativo norquetiapina é excretada na urina.

### *Populações especiais*

#### Género:

A farmacocinética da quetiapina não difere entre o homem e a mulher.

#### Idosos:

A depuração média da quetiapina nos idosos é cerca de 30 a 50% inferior à observada em adultos com idades entre os 18 e 65 anos.

#### Compromisso renal:

A depuração plasmática média da quetiapina reduz-se em aproximadamente 25% em indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), mas os valores da depuração individual estão dentro dos limites para indivíduos saudáveis.

#### Compromisso hepático:

A depuração plasmática média da quetiapina reduz-se em aproximadamente 25% em indivíduos com compromisso hepático conhecido (cirrose alcoólica estável). Uma vez que a quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado, são esperados níveis plasmáticos mais elevados na população com compromisso hepático. Nestes doentes, poderá ser necessário efetuar ajustes de dose (ver secção 4.2).

#### **População pediátrica**

Foram analisados dados de farmacocinética de 9 crianças com idades entre 10-12 anos e 12 adolescentes, que estavam em tratamento, no estado de equilíbrio, com 400 mg de quetiapina (Seroquel) duas vezes ao dia. No estado de equilíbrio, os níveis plasmáticos normalizados de dose do composto precursor, quetiapina, em crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) foram no geral similares a adultos, embora a C<sub>máx</sub> em crianças tenha sido registada na extremidade superior do limite observado nos adultos. A AUC e a C<sub>máx</sub> do metabolito ativo, norquetiapina, foram superiores, aproximadamente 62% e 49% em crianças (10-12 anos), respetivamente e 28% e 14% em adolescentes (13-17 anos), respetivamente, comparativamente a adultos. Não existe informação disponível para Seroquel XR em crianças e adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não houve evidências de genotoxicidade em estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Em animais de laboratório, com níveis de exposição clinicamente relevantes, registaram-se as seguintes alterações, que não foram ainda confirmadas por investigação clínica a longo prazo:

Em ratos, observou-se deposição de pigmentação na glândula tiroide; em macacos cynomolgus, registou-se hipertrofia das células foliculares da tiroide, uma diminuição dos níveis plasmáticos de T3, diminuição das concentrações de hemoglobina e uma diminuição das contagens de eritrócitos e leucócitos e, em cães, opacidade do cristalino e cataratas. (Para cataratas/opacidade do cristalino ver secção 5.1).

Num estudo de toxicidade embriofetal em coelhos, a incidência de deformação flexural da articulação cárpica/társica no feto foi superior. Este efeito ocorreu na presença de efeitos maternos evidentes como diminuição do aumento de peso corporal. Estes efeitos estiveram presentes em casos de exposição materna a níveis similares ou ligeiramente superiores à dos humanos com a dose terapêutica máxima. Desconhece-se a relevância desta evidência para os humanos.

Num estudo de fertilidade em ratos, observou-se uma redução marginal da fertilidade do macho e pseudogravidez, prolongamento dos períodos de diestro, aumento do intervalo précoito e redução da taxa de gravidez. Estes efeitos estão relacionados com níveis aumentados de prolactina e não são diretamente relevantes para os humanos devido às diferenças entre espécies no controlo hormonal da reprodução.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## 6.1. Lista dos excipientes

### Núcleo

Celulose, microcristalina  
Citrato de sódio  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Hipromelose 2208

### Revestimento

Hipromelose 2910  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172) (comprimidos de 50 mg, 200 mg e 300 mg)  
Óxido de ferro vermelho (E172) (comprimidos de 50 mg)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de policlorotrifluoretileno e polivinilcloro com alumínio.

<i>Dosagem dos comprimidos</i>	<i>Dimensão da embalagem</i>	<i>Blisters</i>
<i>Comprimidos de 50 mg,</i>	10 comprimidos	1 blister de 10 comprimidos
<i>150 mg, 200 mg, 300 mg e</i>	30 comprimidos	3 blisters de 10 comprimidos
<i>400 mg</i>	50 comprimidos	10 blisters de 5 comprimidos
	50 comprimidos	5 blisters de 10 comprimidos
	60 comprimidos	6 blisters de 10 comprimidos
	100 comprimidos	10 blisters de 10 comprimidos
	100 comprimidos	100 blisters de 1 comprimido

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 50 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de libertação prolongada  
30 comprimidos de libertação prolongada  
50 comprimidos de libertação prolongada  
60 comprimidos de libertação prolongada  
100 comprimidos de libertação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel XR 50 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 50 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 150 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada  
30 comprimidos de liberação prolongada  
50 comprimidos de liberação prolongada  
60 comprimidos de liberação prolongada  
100 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel XR 150 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 150 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 200 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 200 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de liberação prolongada  
30 comprimidos de liberação prolongada  
50 comprimidos de liberação prolongada  
60 comprimidos de liberação prolongada  
100 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel XR 200 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 200 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 300 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de libertação prolongada  
30 comprimidos de libertação prolongada  
50 comprimidos de libertação prolongada  
60 comprimidos de libertação prolongada  
100 comprimidos de libertação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel XR 300 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 300 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 400 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 400 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos de libertação prolongada  
30 comprimidos de libertação prolongada  
50 comprimidos de libertação prolongada  
60 comprimidos de libertação prolongada  
100 comprimidos de libertação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não partir, mastigar ou esmagar os comprimidos.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Seroquel XR 400 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel XR 400 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg comprimidos de libertação prolongada

quetiapina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**Neste folheto:**

1. O que é Seroquel XR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Seroquel XR
3. Como tomar Seroquel XR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Seroquel XR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Seroquel XR e para que é utilizado**

Seroquel XR contém uma substância designada por quetiapina. Este pertence a um grupo de medicamentos designados antipsicóticos. Seroquel XR pode ser usado para tratar várias doenças, tais como:

- Depressão bipolar e episódios depressivos *major* na perturbação depressiva *major*: onde se sente triste. Pode sentir-se deprimido, sentir-se culpado, com falta de energia, com perda de apetite ou não conseguir dormir.
- Mania: onde pode sentir-se muito excitado, eufórico, agitado, entusiástico ou hiperativo ou ter pouco discernimento incluindo ser agressivo ou ter comportamentos disruptivos.
- Esquizofrenia: onde pode ouvir ou sentir coisas que não estão presentes, acreditar em coisas que não são reais ou sentir-se invulgarmente desconfiado, ansioso, confuso, culpado, tenso ou deprimido.

Quando Seroquel XR é administrado para tratar episódios depressivos *major* na perturbação depressiva *major*, este será administrado conjuntamente com outro medicamento que estiver a ser utilizado para tratar esta doença.

Mesmo que se esteja a sentir melhor, o seu médico pode continuar a prescrever-lhe Seroquel XR.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Seroquel XR**

**Não tome Seroquel XR:**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à quetiapina ou a qualquer outro componente de Seroquel XR (ver secção 6: Outras informações).
- Se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - alguns medicamentos para o VIH.
  - medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
  - eritromicina ou claritromicina (para infeções).
  - nefazodona (para a depressão).

Não tome Seroquel XR se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Seroquel XR.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Seroquel XR se:

- Tem, ou se alguém da sua família tem ou já teve problemas cardíacos, por exemplo problemas de ritmo cardíaco, fraqueza do músculo cardíaco ou inflamação do coração ou se está a tomar qualquer medicamento que possa ter um impacto no seu ritmo cardíaco.
- Tem tensão arterial baixa.
- Teve um acidente vascular cerebral (AVC), especialmente se for idoso.
- Tem problemas de fígado.
- Teve alguma vez um ataque epilético (convulsões).
- Tem diabetes ou risco de ter diabetes. Nestes casos, o seu médico poderá monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue enquanto estiver a tomar Seroquel XR.
- Sabe que no passado teve níveis baixos de glóbulos brancos no sangue (que podem ter sido originados ou não por outros medicamentos).
- É uma pessoa idosa com demência (perda da função cerebral). Se é, Seroquel XR não deve ser tomado, isto porque Seroquel XR pertence a um grupo de medicamentos que pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC), ou em alguns casos o risco de morte, em pessoas idosas com demência.
- Tem, ou alguém na sua família tem antecedentes (ou história) de coágulos no sangue, uma vez que este tipo de medicamentos está associado à formação de coágulos sanguíneos.

Informe o seu médico imediatamente se teve o seguinte após tomar Seroquel XR:

- Uma combinação de febre, rigidez muscular grave, transpiração ou um nível de consciência diminuído (uma doença chamada “síndrome maligna dos neurolépticos”). Poderá ser necessário tratamento médico imediato.
- Movimentos incontrolláveis, principalmente da sua face ou língua.
- Tontura ou uma sensação de sonolência de intensidade grave. Esta pode aumentar o risco de ferimentos acidentais (quedas) em doentes idosos.
- Convulsões.
- Uma ereção dolorosa e prolongada (priapismo).

Estas situações podem ser causadas por este tipo de medicamento.

Informe o seu médico assim que possível se tem:

- Febre, sintomas gripais, dor de garganta ou qualquer outra infeção, uma vez que estes sintomas podem resultar de níveis muito baixos de glóbulos brancos no sangue, o que pode implicar a interrupção do tratamento com Seroquel XR e/ou a aplicação de tratamento.
- Prisão de ventre com dores abdominais persistentes ou prisão de ventre que não respondeu a tratamento, uma vez que esta situação pode levar a um bloqueio mais grave do intestino.

### **Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão**

Se está deprimido pode, por vezes, ter pensamentos de autoflagelação ou de cometer suicídio. Estes pensamentos podem aumentar na primeira vez que fizer o tratamento, pois estes medicamentos demoram algum tempo a atuar, usualmente cerca de duas semanas, mas por vezes podem demorar mais tempo. Estes pensamentos podem também aumentar caso pare de tomar a sua medicação de forma abrupta. Pode ser mais provável ter estes pensamentos se for um jovem adulto. Dados de ensaios clínicos demonstraram um risco aumentado de pensamentos suicidas e/ou comportamento suicida em jovens adultos com idade inferior a 25 anos com depressão.

Se tem pensamentos de autoflagelação ou de cometer suicídio em qualquer momento, contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Poderá achar útil contar a um amigo ou familiar que está deprimido e pedir-lhes para ler este folheto informativo. Pode pedir-lhes para lhe dizerem se

acham que a sua depressão está a agravar-se ou se estão preocupados com as alterações do seu comportamento.

### **Aumento de peso**

Foi observado aumento de peso em doentes a tomar Seroquel XR. Você e o seu médico deverão verificar regularmente o seu peso.

### **Crianças e adolescentes**

Seroquel XR não é indicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Seroquel XR**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não tome Seroquel XR se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Alguns medicamentos para o VIH.
- Medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
- Eritromicina ou claritromicina (para infeções).
- Nefazodona (para a depressão).

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para a epilepsia (tais como fenitoína ou carbamazepina).
- Medicamentos para a tensão arterial elevada.
- Barbitúricos (para dificuldade em dormir).
- Tioridazina ou lítio (outros medicamentos antipsicóticos).
- Medicamentos que possam ter um impacto no seu ritmo cardíaco, por exemplo, medicamentos que provocam um desequilíbrio nos eletrólitos (baixos níveis de potássio ou magnésio) tais como diuréticos (medicamentos para urinar) ou certos antibióticos (medicamentos para tratar infeções).
- Medicamentos que podem causar prisão de ventre.

Fale primeiro com o seu médico, antes de parar de tomar qualquer um dos seus medicamentos.

### **Seroquel XR com alimentos, bebidas e álcool**

- Seroquel XR pode ser afetado pelos alimentos e, como tal, deve tomar os seus comprimidos pelo menos uma hora antes das refeições ou antes de deitar.
- Tenha cuidado com a quantidade de álcool que bebe. O efeito combinado de Seroquel XR e álcool pode fazer com que se sinta sonolento.
- Não beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel XR. Pode afetar a forma como o medicamento atua.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Seroquel XR. Não deve tomar Seroquel XR durante a gravidez, a não ser que já tenha discutido este assunto com o seu médico. Não deve tomar Seroquel XR se estiver a amamentar.

Os seguintes sintomas, que podem representar abstinência podem ocorrer em recém-nascidos cujas mães utilizaram Seroquel no terceiro trimestre (últimos três meses de gravidez): tremor, fraqueza e/ou rigidez muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver qualquer um destes sintomas, pode ter necessidade de contactar o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os seus comprimidos podem fazê-lo sentir-se sonolento. Não deve conduzir ou utilizar máquinas antes de saber como os seus comprimidos o afetam.

### **Seroquel XR contém lactose**

Seroquel XR contém lactose, um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que é intolerante a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Efeito nas análises medicamentosas à urina**

Se vai fazer uma análise medicamentosa à urina, tomar Seroquel pode originar resultados positivos para a metadona ou para alguns medicamentos para a depressão, chamados antidepressivos tricíclicos (ATCs), quando são utilizados alguns métodos de análise, mesmo que não esteja a tomar metadona ou ATCs. É recomendada a confirmação dos resultados com testes mais específicos, se tal acontecer.

## **3. Como tomar Seroquel XR**

Tome Seroquel XR sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico decidirá qual a dose inicial. A dose de manutenção (dose diária) irá depender da sua doença e das suas necessidades mas será, geralmente, entre 150 mg e 800 mg.

- Irá tomar os seus comprimidos uma vez por dia.
- Não parta, mastigue ou esmague os comprimidos.
- Engula os seus comprimidos inteiros com água.
- Tome os seus comprimidos sem alimentos (pelo menos uma hora antes das refeições ou à hora de dormir, o seu médico dir-lhe-á quando).
- Não beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel XR, uma vez que pode afetar a forma como o medicamento atua.
- Não pare de tomar os seus comprimidos mesmo que se esteja a sentir bem, a não ser que o seu médico o recomende.

### **Problemas de fígado**

Se tiver problemas de fígado o seu médico poderá alterar a sua dose.

### **Idosos**

Se for idoso o seu médico poderá alterar a sua dose.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

Seroquel XR não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Se tomar mais Seroquel XR do que deveria**

Se tomou mais Seroquel XR do que o que lhe foi prescrito pelo médico, poderá sentir sonolência, sentir tonturas e ter um batimento cardíaco anormal. Contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo. Mantenha os comprimidos de Seroquel XR consigo.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Seroquel XR**

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a dose seguinte, aguarde até à próxima dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Seroquel XR**

Se parar de tomar Seroquel XR repentinamente, poderá não conseguir dormir (insónias), poderá sentir-se doente (náuseas) ou poderá sentir dores de cabeça, diarreia, vômitos, tonturas ou irritabilidade. O seu médico poderá sugerir que reduza a dose gradualmente antes de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Seroquel XR pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- Tonturas (pode originar quedas), dores de cabeça, boca seca.
- Sensação de sonolência (o que poderá desaparecer ao longo do tempo durante o tratamento com Seroquel XR) (pode originar quedas).
- Sintomas de abstinência da terapêutica (sintomas que ocorrem quando para de tomar Seroquel XR) incluindo não conseguir dormir (insónia), sensação de doença (náuseas), dores de cabeça, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade. É aconselhável uma interrupção gradual durante um período de pelo menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.
- Movimentos musculares anormais. Estes podem incluir dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação ou rigidez muscular sem dor.
- Alterações nas quantidades de algumas gorduras (triglicéridos e colesterol total).

##### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Batimento cardíaco rápido.
- Sentir palpitações cardíacas, aceleradas, ou batimento irregular.
- Prisão de ventre, mal-estar de estômago (indigestão).
- Sensação de fraqueza.
- Inchaço dos braços ou pernas.
- Tensão arterial baixa quando está de pé. Isto pode causar tonturas ou desmaio (pode originar quedas).
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Visão turva.
- Sonhos anormais e pesadelos.
- Aumento do apetite.
- Sensação de irritabilidade.
- Perturbações da fala e da linguagem.
- Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão.
- Falta de ar.
- Vômitos (principalmente nos idosos).
- Febre.
- Alterações na quantidade de hormona da tiroide no seu sangue.
- Diminuição do número de alguns tipos de células sanguíneas.
- Aumento da quantidade de enzimas do fígado, medidas no sangue.
- Aumento da quantidade da hormona prolactina no sangue. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, causar o seguinte:
  - Mamas inchadas e produção inesperada de leite nos homens e nas mulheres.
  - Ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares nas mulheres.

##### **Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- Convulsões ou ataque epilético.
- Reações alérgicas que podem incluir protuberâncias (pápulas), inchaço da pele e à volta da boca.
- Sensações desagradáveis nas pernas (também conhecido por síndrome das pernas inquietas).
- Dificuldades em engolir.
- Movimentos incontrolláveis, principalmente da face ou língua.
- Disfunção sexual.
- Diabetes.
- Alteração na atividade do coração observada através do ECG (prolongamento do intervalo QT).

- Batimento cardíaco mais lento que o normal, que pode ocorrer no início do tratamento e que pode estar associado a tensão arterial baixa e desmaio.
- Dificuldade em urinar.
- Desmaio (pode dar origem a quedas).
- Nariz entupido.
- Diminuição da quantidade de células vermelhas sanguíneas.
- Diminuição da quantidade de sódio no sangue.

**Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):**

- Uma combinação de temperatura elevada (febre), transpiração, rigidez muscular, muita sonolência ou desmaio (uma doença chamada “síndrome maligna dos neurolépticos”).
- Coloração amarela da pele e dos olhos (icterícia).
- Inflamação do fígado (hepatite).
- Ereção dolorosa e prolongada (priapismo).
- Inchaço das mamas e produção inesperada de leite (galactorreia).
- Distúrbio menstrual.
- Coágulos nas veias, especialmente nas pernas (sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que se podem deslocar pelos vasos sanguíneos até aos pulmões e causar dor no peito e dificuldade em respirar. Se detetar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato.
- Andar, falar, comer ou outras atividades enquanto dorme.
- Diminuição da temperatura corporal (hipotermia).
- Inflamação do pâncreas.
- Uma condição (chamada “síndrome metabólico”) em que pode ter uma combinação de 3 ou mais dos seguintes sintomas: um aumento da gordura à volta da sua zona abdominal, uma diminuição do “bom colesterol” (HDL-C), um aumento de um dos tipos de gordura no seu sangue chamada triglicéridos, aumento da tensão arterial e aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Uma combinação de febre, sintomas gripais, dor de garganta ou qualquer outra infeção com níveis muito baixos de glóbulos brancos no sangue, uma condição denominada agranulocitose.
- Obstrução do intestino.
- Aumento da creatina fosfoquinase no sangue (uma substância dos músculos).

**Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):**

- Erupção cutânea grave, vesículas ou manchas vermelhas na pele.
- Uma reação alérgica grave (designada por anafilaxia) que pode causar dificuldade em respirar ou choque.
- Inchaço rápido da pele, geralmente à volta dos olhos, lábios e garganta (angioedema).
- Uma condição grave com desenvolvimento de bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Secreção inadequada de uma hormona que controla o volume da urina.
- Lesão das fibras musculares e dores nos músculos (rabortomiólise).
- Agravamento da diabetes pré-existente.

**Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**

- Erupção da pele com manchas vermelhas irregulares (eritema multiforme).
- Reações alérgicas graves repentinas com sintomas tais como febre, pele com vesículas e pele descamada (necrólise epidérmica tóxica).
- Podem ocorrer sintomas de abstinência em recém-nascidos de mães que tomaram Seroquel XR durante a gravidez.

A classe de medicamentos à qual Seroquel XR pertence pode causar problemas de ritmo cardíaco, que podem ser graves e, em casos graves podem ser fatais.

Alguns efeitos secundários só podem ser detetados através de análises ao sangue. Estes incluem alterações dos níveis de algumas gorduras (triglicéridos e colesterol total) ou açúcar no sangue, alterações na quantidade de hormonas da tiroide no sangue, aumento das enzimas do fígado e diminuição na contagem de algumas células sanguíneas, diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos, aumento da creatina fosfoquinase no sangue (uma substância dos músculos), diminuição dos níveis de sódio no sangue e aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, originar o seguinte:

- Em homens e mulheres: mamas inchadas e produção inesperada de leite.
- Em mulheres: ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.

Ocasionalmente, o seu médico pode pedir-lhe que faça análises ao sangue.

#### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes:**

Os mesmos efeitos secundários que poderão ocorrer nos adultos, poderão também ocorrer em crianças e adolescentes.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes, ou não foram observados em adultos:

#### **Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- Aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. Aumentos na hormona prolactina podem, em casos raros, originar:
  - nos rapazes e raparigas mamas inchadas e produção inesperada de leite;
  - nas raparigas, a ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.
- Aumento do apetite.
- Vômito.
- Movimentos musculares anormais. Estes incluem dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação (inquietação) ou rigidez muscular sem dor.
- Aumento da tensão arterial.

#### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Sensação de fraqueza, desmaio (pode originar quedas).
- Nariz entupido.
- Sensação de irritabilidade.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informação sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Seroquel XR**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Seroquel XR não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

## Qual a composição de Seroquel XR

- A substância ativa é a quetiapina. Os comprimidos de Seroquel XR contêm 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, citrato de sódio, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, hipromelose.

Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171). Os comprimidos de 50 mg, 200 mg e 300 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172) e os comprimidos de 50 mg contêm óxido de ferro vermelho (E172).

## Qual o aspeto de Seroquel XR e conteúdo da embalagem

Todos os comprimidos de libertação prolongada têm forma de cápsula e têm a gravação XR e a dose. Os comprimidos de 50 mg são cor de pêssego; os comprimidos de 150 mg são de cor branca, os comprimidos de 200 mg são de cor amarela; os comprimidos de 300 mg são de cor amarela pálida e os comprimidos de 400 mg são de cor branca.

Estão registadas para todas as doses embalagens de 10, 30, 50, 60 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

{Nome and morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

PAÍS	NOME COMERCIAL
Áustria	Seroquel XR
Bélgica	Seroquel XR
Chipre	Seroquel XR
República Checa	Seroquel Prolong
Dinamarca	Seroquel Prolong
Estónia	Seroquel XR
Finlândia	Seroquel Prolong
França	Xeroquel LP
Alemanha	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong®

	300 mg
	Retardtabletten,
	Seroquel Prolong®
	400 mg
	Retardtabletten
Grécia	Seroquel XR
Hungria	Seroquel XR
Islândia	Seroquel Prolong
Irlanda	Seroquel XR
Itália	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Letónia	Seroquel XR
Lituânia	Seroquel XR
Luxemburgo	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Holanda	Seroquel XR
Noruega	Seroquel Depot
Portugal	Seroquel SR
Roménia	Seroquel XR
Eslováquia	Seroquel XR
Eslovénia	Seroquel SR
Espanha	Seroquel Prolong
Suécia	Seroquel Depot
Reino Unido	Seroquel XL

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/YYYY}.**