

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
AT - Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten 54	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DE - Alemanha	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
DE - Alemanha	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DE - Alemanha	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DE - Alemanha	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DE - Alemanha	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
EL – Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
EL – Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
EL – Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
EL – Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
EL – Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
ES-Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
ES-Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
ES-Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
ES-Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
ES-Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IS - Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IS - Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IS - Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IS - Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
IS - Islândia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IE – Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IE – Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IE – Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IE – Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
IE – Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de liberação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
NO-Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NO-Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
NO-Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SE – Suécia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
SE – Suécia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SE – Suécia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SE – Suécia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SE – Suécia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE SEROQUEL XR E NOMES ASSOCIADOS (ver anexo I)

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico, que, juntamente com o respectivo metabolito activo - norquetiapina – interage com vários receptores de neurotransmissores. Ao contrário do que acontece com outros agentes antipsicóticos, desconhece-se o mecanismo de acção exacto da quetiapina, mas a combinação de antagonismo do receptor com uma maior selectividade para o receptor 5HT<sub>2</sub> da serotonina relativamente aos receptores D<sub>2</sub> da dopamina poderá contribuir para a actividade psicotrópica e propriedades estabilizadoras do humor deste fármaco.

Seroquel (fumarato de quetiapina), comprimidos de libertação prolongada (XR) nas apresentações de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg, está autorizado na União Europeia através dos procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado para as seguintes indicações:

- tratamento de esquizofrenia, incluindo a prevenção de recidivas em doentes esquizofrénicos estáveis que têm estado a fazer manutenção com Seroquel XR;
- tratamento de episódios maníacos moderados a graves na doença bipolar;
- tratamento de episódios depressivos major na doença bipolar;
- prevenção de recidiva em doentes com doenças bipolares, em doentes cujo episódio maníaco ou depressivo respondeu ao tratamento com quetiapina.

O pedido de alteração tipo II aos termos de Autorização de Introdução no Mercado de Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) submetido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM), Astra Zeneca AB, através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) para incluir o tratamento de episódios recorrentes em doentes com Perturbações Depressivas Major (PDM), excluindo o uso como tratamento inicial e utilizado quando os doentes não conseguem ser controlados adequadamente com tratamento antidepressivo alternativo, foi rejeitado por todos os Estados-Membros envolvidos em 15 de Maio de 2009.

Em 22 de Maio de 2009, o titular da AIM desencadeou um procedimento de arbitragem ao abrigo do n.º 13 do artigo 6.º do Regulamento da Comissão (CE) n.º 1084/2003, solicitando ao CHMP que considerasse se seria apropriado introduzir Seroquel XR, numa posologia de 50 – 300 mg/dia, numa população de doentes com perturbações depressivas major, excluindo o uso como tratamento inicial e utilizado quando os doentes não conseguem ser controlados adequadamente com um tratamento antidepressivo alternativo.

O CHMP reavaliou os dados submetidos pelo titular da AIM na alteração tipo II do Reconhecimento Mútuo, as informações adicionais submetidas pelo titular da AIM por escrito e as explicações orais durante este procedimento de arbitragem.

#### **Eficácia**

O titular da AIM submeteu seis estudos em monoterapia e dois estudos como tratamento adicional.

Em cinco estudos em monoterapia, controlados por placebo (incluindo um estudo em doentes idosos), foram demonstrados os efeitos da quetiapina numa população PDM sem restrições. Os dois estudos como terapêutica adjuvante (adicional) em doentes com resposta inadequada a, pelo menos, um antidepressivo inicial mostraram efeitos estatística e clinicamente

relevantes da quetiapina em comparação com o placebo. No estudo de prevenção de recidivas (monoterapia), também numa população PDM sem restrições, mas ao fim de 14 a 26 semanas de tratamento em regime aberto, os doentes que apresentaram resposta foram seleccionados aleatoriamente para a continuação do tratamento com quetiapina ou placebo durante um período de até 52 semanas e mostraram resultados significativos e clinicamente relevantes a favor do tratamento activo.

O CHMP, com base nos dados disponíveis e posteriormente à consulta do grupo científico consultivo de neurociência clínica (*clinical neuroscience scientific advisory group*, SAG-CNS), considerou que a eficácia da indicação terapêutica pedida pelo titular da AIM, ou seja, monoterapia em doentes com episódios recorrentes de depressão major, que não conseguem ser controlados adequadamente com antidepressivos alternativos, não foi explicitamente estudada nos estudos realizados. A população-alvo não foi estudada nos estudos em monoterapia controlados por placebo e o potencial melhor perfil de segurança dos antidepressivos alternativos impossibilitou um saldo positivo entre a eficácia e a segurança na indicação reivindicada.

Ainda assim, foi notado que a evidência indirecta de suporte indica que pode esperar-se um efeito após o insucesso actual ou anterior (resposta insuficiente ou intolerância) com um ou dois antidepressivos. Assim, foi considerado o benefício potencial como tratamento adicional.

A eficácia a curto prazo demonstrada nos dois estudos como tratamento adicional em doentes com resposta inadequada ao tratamento inicial com antidepressivo em monoterapia equilibrou-se de forma positiva com o perfil de segurança já conhecido da quetiapina. Além do mais, ainda que tenha sido reconhecida a falta de dados de eficácia a longo prazo para o tratamento adicional, o CHMP concordou com a extrapolação a partir do estudo de prevenção de recidivas em monoterapia.

O CHMP concluiu que existe um benefício potencial no uso de quetiapina como tratamento adicional de episódios depressivos major em doentes com PDM que apresentam uma resposta subótima à monoterapia com antidepressivos.

### **Segurança**

O perfil de segurança na população PDM mostrou ser consistente com o perfil de segurança já conhecido da quetiapina em outras indicações.

Os estudos de monoterapia a curto prazo mostraram que os doentes tratados com quetiapina apresentavam mais acontecimentos adversos e uma maior taxa de desistência devido a acontecimentos adversos quando comparados com os controlos activos – inibidor selectivo de recaptção da serotonina – duloxetina e escitalopram. As reacções adversas observadas com maior frequência com a quetiapina foram xerostomia, sedação e sonolência, enquanto náusea e cefaleia foram observadas com maior frequência com os controlos activos.

O perfil de segurança global em doentes idosos foi semelhante ao de doentes adultos mais jovens; no entanto, observou-se uma frequência mais elevada de sonolência, tonturas e sintomas extrapiramidais (SEP).

Não existem dados com controlo activo ou de segurança a longo prazo na PDM e os dados de retirada em estudos aleatórios controlados por placebo são de valor limitado devido ao número reduzido de doentes ao longo do tempo. Apesar disso, o CHMP observou que o padrão de acontecimentos adversos na fase aleatória deste estudo era semelhante ao observado nos estudos a curto prazo.

O CHMP concluiu que o perfil de segurança para o tratamento adicional em estudos a curto prazo era semelhante à segurança demonstrada para a monoterapia. No entanto, a Comissão concordou que a segurança a longo prazo do tratamento adicional é necessária ao considerar o número potencialmente elevado de combinações possíveis e as potenciais preocupações de segurança a longo prazo identificadas (ou seja, alterações metabólicas e acontecimentos relacionados com SEP). O CHMP concordou que as potenciais preocupações de segurança a longo prazo podiam ser geridas através de advertências actualizadas no folheto informativo e por recolha de dados nos estudos de farmacovigilância já a decorrer e novos, que serão incluídos no Plano de Gestão de Risco actualizado.

Com base no exposto anteriormente, a relação de benefício-risco é considerada como sendo positiva para Seroquel XR como tratamento adicional de episódios depressivos major em doentes com perturbação depressiva major que tiveram resposta inicial subóptima à monoterapia com antidepressivos sujeita às condições da Autorização de Introdução no Mercado.

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E FOLHETO INFORMATIVO**

Sendo que,

- a Comissão considerou o procedimento de arbitragem realizado ao abrigo do n.º 13 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 para Seroquel XR e nomes associados iniciado pelo titular da AIM (ver o anexo I);
- o CHMP considerou se era apropriado introduzir Seroquel XR, numa posologia de 50 - 300 mg/dia, numa população de doentes com perturbações depressivas major, excluindo o uso como tratamento inicial, e utilizado quando os doentes não conseguiam ser controlados adequadamente com um tratamento antidepressivo alternativo;
- a Comissão considerou todos os dados disponíveis submetidos relativamente à segurança e à eficácia da quetiapina;
- o CHMP reconheceu que, para o tratamento adicional, foram demonstrados efeitos relevantes em doentes que não apresentavam resposta a, pelo menos, um tratamento antidepressivo. Ainda que faltem dados da eficácia a longo prazo, a Comissão concluiu ser aceitável extrapolar os dados de manutenção dos estudos em monoterapia;
- o CHMP concluiu ainda que, apesar de faltarem dados da segurança a longo prazo, as potenciais preocupações de segurança a longo prazo (em particular as alterações metabólicas, acontecimentos relacionados com SEP), incluindo as combinações potencialmente possíveis de quetiapina como tratamento adicional, são consideradas como uma gestão adequada através da recolha de dados dos estudos de farmacovigilância já a decorrer e novos, que serão incluídos no Plano de Gestão de Risco actualizado;
- o CHMP concluiu que existe uma relação positiva de benefício-risco para Seroquel XR como tratamento adicional de episódios depressivos major em doentes com perturbação depressiva major, que apresentaram uma resposta subóptima à monoterapia inicial com antidepressivos, posteriormente à consideração do perfil de segurança de Seroquel;
- o CHMP concluiu que o Folheto Informativo de quetiapina deverá reflectir a actual falta de dados a longo prazo da quetiapina como tratamento adicional de episódios depressivos major em doentes com perturbação depressiva major que apresentaram uma resposta subóptima à monoterapia inicial com antidepressivos e, por conseguinte, recomendou a alteração das secções pertinentes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo;

o CHMP recomendou a concessão da alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento e o folheto informativo se encontram definidos no Anexo III para Seroquel XR e nomes associados (ver o Anexo I) e em conformidade com as condições definidas no Anexo IV.

### **ANEXO III**

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

**Nota: Este RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão**

**Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do produto se necessário. Portanto, este RCM Rotulagem e Folheto Informativo podem não representar necessariamente o texto actual.**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seroquel SR 50 mg contém 50 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 119 mg lactose (anidra) por comprimido

Seroquel SR 150 mg contém 150 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 71 mg lactose (anidra) por comprimido

Seroquel SR 200 mg contém 200 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 50 mg lactose (anidra) por comprimido

Seroquel SR 300 mg contém 300 mg de quetiapina (sob a forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 47 mg lactose (anidra) por comprimido

Seroquel SR 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

Comprimidos de libertação prolongada.

Os comprimidos de Seroquel SR 50 mg são cor de pêssego e têm a gravação “XR 50” numa das faces.  
Os comprimidos de Seroquel SR 150 mg são cor branca e têm a gravação “XR 150” numa das faces.  
Os comprimidos de Seroquel SR 200 mg são cor amarela e têm a gravação “XR 200” numa das faces.  
Os comprimidos de Seroquel SR 300 mg são de cor amarelo pálido e têm a gravação “XR 300” numa das faces.  
Os comprimidos de Seroquel SR 400 mg são cor branca e têm a gravação “XR 400” numa das faces.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Seroquel SR está indicado para:

- tratamento da Esquizofrenia, incluindo:
  - prevenção de recorrências em doentes com esquizofrenia, estáveis em terapêutica continuada com Seroquel SR.
- 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 em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina.

- terapêutica de associação para episódios depressivos *major* em doentes com Perturbação Depressiva *Major* (PDM) que tiveram resposta sub-ótima a monoterapia antidepressiva (ver Secção 5.1). Antes do início do tratamento, o médico deverá considerar o perfil de segurança de Seroquel SR (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 posologia adequada à sua situação.

Seroquel SR 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 de mania moderados a graves na perturbação bipolar**

Seroquel SR 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 até 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 dose na terapêutica de manutenção na esquizofrenia.

#### **Para o tratamento de episódios de depressão na perturbação bipolar**

Seroquel SR 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 nenhum 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 preocupações de tolerância, 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 SR para o tratamento agudo da perturbação bipolar devem continuar a terapêutica com a mesma dose de Seroquel SR administrado ao deitar. A dose de Seroquel SR 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 ser utilizada na terapêutica de manutenção a dose eficaz mais baixa.

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

Seroquel SR 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 elevadas. Os médicos deverão assim assegurar que a dose eficaz mais baixa, iniciada com 50 mg/dia, é utilizada no tratamento. A necessidade de se aumentar a dose de 150 para 300 mg/dia deverá ser baseada na avaliação individual do doente.

#### **Tratamento de doentes previamente tratados com Seroquel comprimidos de libertação imediata:**

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

**Idosos:**

Tal como com outros antipsicóticos e antidepressivos, Seroquel SR deve ser utilizado com precaução nos idosos, especialmente durante o período inicial de tratamento. Poderá ser necessário efectuar uma titulação mais lenta de Seroquel SR e 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 posologia deve iniciar 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 a dose aumentar para 300 mg/dia, é necessário que o não seja antes do Dia 22 do tratamento.

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

**Crianças e Adolescentes:**

Não se recomenda a utilização de Seroquel SR 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 efectuar ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

**Compromisso hepático:**

A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado. Assim, Seroquel SR deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático conhecido, especialmente durante o período inicial de tratamento. Os doentes com compromisso hepático conhecido 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 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes deste medicamento.

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

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Como Seroquel SR está indicado no tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e episódios depressivos *major* em doentes com PDM, o perfil de segurança deverá ser considerado em função do diagnóstico individual do doente e da dose a ser administrada.

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

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

Não se recomenda a utilização de Seroquel SR 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 Seroquel demonstraram que adicionalmente ao perfil de segurança identificado em adultos (ver secção 4.8), alguns efeitos secundários ocorrem com uma frequência elevada em crianças e

adolescentes comparativamente a adultos (aumento do apetite, aumentos dos níveis séricos de prolactina e sintomas extrapiramidais) e foi identificado um que não tinha sido previamente observado em estudos com adultos (aumento da pressão sanguínea). Foram também observadas em crianças e adolescentes alterações dos testes da função da tiróide.

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

Em ensaios clínicos controlados com placebo, realizados em doentes crianças e adolescentes tratados com Seroquel, quetiapina esteve associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP) comparativamente a placebo, em doentes tratados para esquizofrenia e mania 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 clínica geral 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 factores de risco conhecidos para a doença que está a ser tratada.

Outras doenças psiquiátricas para as quais Seroquel SR é prescrito podem também estar associadas a um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio. Adicionalmente, estas doenças podem ser co-mórbidas 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 familiares de 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 aumentado 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%, respectivamente). 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.

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

Em ensaios clínicos controlados com placebo em doentes adultos, foi associada à quetiapina 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 acatisia, caracterizada por uma irrequietude subjectivamente 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.

***Discinésia tardia:***

Se surgirem sinais ou sintomas de discinésia tardia, deve ser considerada a redução da dose ou a interrupção do tratamento com Seroquel SR. Os sintomas de discinésia tardia podem agravar ou mesmo surgir após descontinuação 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 com depressão bipolar e doentes com episódios depressivos *major* com PDM 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 descontinuação do tratamento.

O tratamento com quetiapina tem sido associado a hipotensão ortostática e tonturas relacionadas (ver Secção 4.8) que, tal como a sonolência, o início ocorre 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 avisados para serem prudentes enquanto não estiverem familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

***Cardiovascular:***

Seroquel SR deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida, doença cerebrovascular ou outras situações de predisposição para hipotensão. A quetiapina pode induzir hipotensão ortostática especialmente durante o período inicial de titulação da dose. Caso tal se verifique, deve ser considerada uma redução da dose ou uma titulação mais gradual. Deverá ser considerado um esquema de titulação mais lento 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. 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 hipertremia, alteração do estado mental, rigidez muscular, instabilidade autonómica e aumento dos níveis de creatina fosfoquinase. Neste caso, o tratamento com Seroquel SR deve ser interrompido e instituída terapêutica adequada.

***Neutropenia grave:***

Neutropenia grave (contagem de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) foi reportada de forma pouco frequente em ensaios clínicos com quetiapina. A maioria dos casos de neutropenia grave ocorreu alguns meses após início da terapêutica com quetiapina. Não houve uma relação aparente entre a dose. Durante a experiência pós-comercialização, a resolução da leucopenia e/ou neutropenia ocorreu após cessação da terapêutica com quetiapina. Os possíveis factores de risco para a neutropenia incluem baixa contagem de glóbulos brancos (GB) pré-existente e história de neutropenia induzida por fármacos. A quetiapina deve ser descontinuada em doentes com contagem de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/L$ . Os doentes devem ser observados quanto a sinais e a sintomas de infecção, e as contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas (até excederem  $1,5 \times 10^9/L$ ) (ver secção 5.1).

**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 afectar a eficácia da terapêutica com quetiapina. Em doentes que estejam a tomar fármacos indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com Seroquel SR deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de Seroquel SR se sobrepõem aos riscos associados à retirada do fármaco indutor. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (por ex. valproato de sódio).

**Peso:**

O ganho de peso foi reportado 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 reportada raramente, incluindo alguns casos fatais (ver Secção 4.8). Em alguns casos, um aumento prévio no peso corporal foi reportado, pelo que poderá ser um factor predisponente. Uma monitorização clínica apropriada é recomendada 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 factores de risco para diabetes mellitus devem ser monitorizados regularmente, para controlo do aumento da glicose. O peso deve ser monitorizado regularmente.

**Lípidos:**

Foram observados aumentos nos triglicéridos, colesterol LDL e 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.

**Risco metabólico:**

Considerando as alterações observadas em ensaios clínicos no peso, glicémia (ver hiperglicémia) e lípidos, pode existir, um possível agravamento do perfil do risco metabólico em doentes específicos, que deverá ser gerido de acordo com a prática clínica (ver também secção 4.8).

**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 reportados 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 ou em associação com neurolépticos, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliémia ou hipomagnesémia (ver secção 4.5).

**Descontinuação Terapêutica:**

Sintomas de privação agudos como insónia, náuseas, cefaleias, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade foram reportados após suspensão abrupta de quetiapina. É aconselhável a descontinuação 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:***

Seroquel SR não está aprovado para o tratamento de doentes com 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. Seroquel SR deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam factores de risco para acidente vascular cerebral.

Numa meta-análise de antipsicóticos atípicos, foi reportado 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, efeitos indesejáveis) foi reportada com quetiapina. Quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

***Tromboembolismo venoso (TEV):***

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, factores de risco para o TEV, quaisquer factores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento com Seroquel SR e devem ser adoptadas medidas preventivas adequadas.

***Informação adicional:***

Os dados sobre quetiapina em combinação com divalproex 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 SR 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 interacção**

Dado os efeitos primários da quetiapina sobre o sistema nervoso central, Seroquel SR deve ser administrado com precaução em associação com outros produtos medicinais de acção 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 interacção em voluntários saudáveis, a administração concomitante de quetiapina (dose de 25 mg) e cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, causou um aumento de 5 a 8 vezes na AUC da quetiapina. Com base neste facto, está contra-indicada 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 co-administração 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 interacção, pode ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas, o que poderá afectar a eficácia da terapêutica com Seroquel SR. A co-administração de quetiapina e fenitoína (outro indutor enzimático microsossomal) causou um maior aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 450%. Em doentes que estejam a tomar indutores das enzimas hepáticas, o tratamento com Seroquel SR deverá apenas iniciar-se se o médico considerar que os benefícios de Seroquel SR se sobrepõem aos riscos associados à retirada do fármaco indutor. É importante que qualquer alteração no fármaco indutor seja gradual e, se necessário, dever-se-á proceder à sua substituição por fármacos não indutores (por ex. valproato de sódio) (ver também secção 4.4).

A farmacocinética da quetiapina não foi significativamente alterada pela co-administração 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 co-administração dos antipsicóticos risperidona ou haloperidol. No entanto, a co-administração de quetiapina e tioridazina causou um aumento da depuração da quetiapina de aproximadamente 70%.

A farmacocinética da quetiapina não foi alterada quando co-administrado com a cimetidina.

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

A farmacocinética de valproato de sódio e quetiapina não sofreu uma alteração clinicamente relevante quando co-administrados.

Não foram efectuados estudos formais de interacções com produtos medicinais cardiovasculares vulgarmente utilizados.

Quetiapina deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com produtos medicinais conhecidos por originar desequilíbrio electrolítico ou por aumentarem o intervalo QT.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

A segurança e eficácia de quetiapina durante a gravidez humana não foram ainda estabelecidas. Até à data, os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, ainda que não tenham sido avaliados os efeitos oculares potenciais para o feto. Assim, Seroquel SR apenas deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios justificarem os potenciais riscos. No seguimento de gravidezes em que quetiapina foi administrada, observaram-se sintomas neonatais de privação.

Desconhece-se a taxa de excreção da quetiapina no leite materno. Assim, as mulheres que estejam a amamentar devem ser avisadas para evitarem a amamentação enquanto estiverem a tomar Seroquel SR.

#### **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 actividades que requerem estado de alerta. Portanto, deve-se recomendar aos doentes para não conduzirem nem operarem máquinas até ser conhecida a sua susceptibilidade individual.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As Reacções Adversas Medicamentosas (RAM) mais frequentemente reportadas com a quetiapina são sonolência, tonturas, xerostomia, astenia ligeira, obstipação, taquicardia, hipotensão ortostática e dispepsia.

Tal como acontece com outros antipsicóticos, o aumento de peso, síncope, síndrome maligna dos neurolépticos, leucopenia, neutropenia e edema periférico, foram associados à quetiapina.

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

A frequência das reacções 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e Muito raros ( $< 1/10.000$ ).

---

*Doenças do sangue e do sistema linfático*

<i>Frequentes:</i>	Leucopenia <sup>1</sup>
<i>Pouco frequentes:</i>	Eosinofilia, trombocitopenia
<i>Desconhecidos:</i>	Neutropenia <sup>1</sup>

---

*Doenças do sistema imunitário*

<i>Pouco frequentes:</i>	Hipersensibilidade
<i>Muito raros</i>	Reacção anafiláctica <sup>6</sup>

---

*Doenças endócrinas*

<i>Frequentes:</i>	Hiperprolactinemia <sup>16</sup>
--------------------	----------------------------------

---

*Doenças do metabolismo e da nutrição*

<i>Frequentes:</i>	Aumento do apetite
<i>Muito raros:</i>	Diabetes Mellitus <sup>1,5,6</sup>

---

*Perturbações do foro psiquiátrico*

<i>Frequentes:</i>	Sonhos anormais e pesadelos Ideação suicida e comportamento suicida <sup>20</sup>
--------------------	--

---

*Doenças do sistema nervoso*

<i>Muito frequentes:</i>	Tonturas <sup>4,17</sup> , sonolência <sup>2,17</sup> , cefaleia
<i>Frequentes:</i>	Síncope <sup>4,17</sup> , sintomas extrapiramidais <sup>1,21</sup> , disartria
<i>Pouco frequentes:</i>	Convulsões <sup>1</sup> , síndrome das pernas irrequietas, discinésia tardia <sup>1,6</sup>

---

*Cardiopatias*

<i>Frequentes:</i>	Taquicardia <sup>4</sup>
--------------------	--------------------------

---

*Afecções oculares*

<i>Frequentes:</i>	Visão turva
--------------------	-------------

---

*Vasculopatias*

<i>Frequentes:</i>	Hipotensão ortostática <sup>4,17</sup>
<i>Raros:</i>	Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>

---

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

<i>Frequentes:</i>	Rinite
--------------------	--------

---

*Doenças Gastrointestinais*

<i>Muito frequentes:</i>	Xerostomia
<i>Frequentes:</i>	Obstipação, dispepsia
<i>Pouco frequentes:</i>	Disfagia <sup>8</sup>

---

*Afecções hepatobiliares*

<i>Raros:</i>	Icterícia <sup>6</sup>
<i>Muito raros:</i>	Hepatite <sup>6</sup>

---

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*

<i>Muito raros:</i>	Angioedema <sup>6</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup>
---------------------	--

---

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*

<i>Raros:</i>	Priapismo, Galactorreia
---------------	-------------------------

---

---

*Perturbações gerais e alterações no local de administração*

*Muito frequentes:* Sintomas de descontinuação de terapêutica <sup>1, 10</sup>

*Frequentes:* Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade

*Raros:* Síndrome maligna dos neurolépticos<sup>1</sup>

*Exames complementares de diagnóstico*

*Muito frequentes:* Níveis elevados de triglicéridos séricos <sup>11</sup>

Colesterol total aumentado (predominantemente Colesterol LDL) <sup>12</sup>, Diminuição do colesterol HDL <sup>18</sup>, Aumento de peso <sup>9</sup>

*Frequentes:* Elevações das transaminases séricas (ALT, AST) <sup>3</sup>, diminuição do número de neutrófilos, aumento da glucose no sangue para níveis hiperglicémicos <sup>7</sup>

*Pouco frequentes:* Elevações dos níveis da gama-GT <sup>3</sup>, número de plaquetas diminuído <sup>14</sup>, Diminuição do intervalo QT <sup>1, 13, 19</sup>

*Raros:* Aumento da creatina fosfoquinase no sangue <sup>15</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 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 actividade bloqueadora adrenérgica  $\alpha_1$ , quetiapina pode habitualmente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, nalguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
- (5) Foram notificados casos muito raros de exacerbação de diabetes pré-existente.
- (6) O cálculo da frequência destas RAMs foi efectuado apenas com base nos dados de pós-comercialização com a formulação de comprimidos de libertação imediata de Seroquel.
- (7) Glucose no sangue em jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) ou glucose no sangue depois da refeição  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) pelo menos em uma ocasião.
- (8) Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar.
- (9) Com base num aumento  $>7\%$  na massa corporal desde o estado basal. Ocorre predominantemente durante as semanas iniciais de tratamento.
- (10) Foram observados os seguintes sintomas de privação, mais frequentemente em ensaios clínicos agudos em monoterapia, controlados com placebo, que avaliaram os sintomas de descontinuação: insónia, náuseas, cefaleias, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reacções diminuiu significativamente 1 semana após a descontinuação.
- (11) 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.
- (12) 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 muito frequentemente observado um aumento no colesterol  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). A alteração média entre doentes com este aumento foi 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
- (13) Ver texto abaixo.
- (14) Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  em pelo menos uma ocasião.
- (15) Tendo como base os relatórios de acontecimentos adversos em ensaios clínicos, o aumento da creatinafosfoquinase no sangue não está associado à síndrome maligna dos neurolépticos.
- (16) Níveis de prolactina (doentes  $>18$  anos de idade):  $>20$  mcg/L ( $>869,56$  pmol/L) homens;  $>30$  mcg/L ( $>1304,34$  pmol/L) mulheres em qualquer altura.
- (17) Pode originar quedas.
- (18) Colesterol HDL:  $<40$  mg/dL (1,025 mmol/L) nos homens;  $<50$  mg/dL (1,282 mmol/L) nas mulheres em qualquer momento.
- (19) Incidência de doentes com alteração do intervalo QTc de  $<450$  mseg para  $\geq 450$  mseg com um aumento de  $\geq 30$  mseg. Em ensaios clínicos 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.

(20) Foram reportados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com Seroquel SR ou logo após descontinuação terapêutica (ver Secções 4.4 e 5.1).

(21) Ver secção 5.1.

Foram reportados casos de prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, morte súbita inexplicável, paragem cardíaca e “torsade de pointes”, com a utilização de neurolépticos, e que se consideram como efeito classe.

O tratamento com quetiapina foi associado a pequenas diminuições, relacionadas com a dose, dos níveis das hormonas tiroideias, principalmente os níveis de T<sub>4</sub> total e T<sub>4</sub> livre. A diminuição dos níveis de T<sub>4</sub> total e T<sub>4</sub> livre foi máxima nas primeiras duas a quatro semanas de tratamento com Seroquel, sem diminuições posteriores durante o tratamento a longo prazo. Na quase totalidade dos casos, a interrupção do tratamento com Seroquel esteve associada a uma inversão dos efeitos sobre a T<sub>4</sub> total e T<sub>4</sub> livre, independentemente da duração do tratamento. Foram observadas pequenas diminuições dos níveis de T<sub>3</sub> total e T<sub>3</sub> reversa apenas para as doses mais elevadas. Os níveis de TBG permaneceram inalterados, e geralmente, não foi observado nenhum aumento recíproco da TSH, não existindo indicações de que a quetiapina possa causar hipotiroidismo clinicamente relevante.

### **Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)**

Para crianças e adolescentes, devem ser consideradas as mesmas reacções adversas descritas para os adultos. A tabela seguinte sumariza as reacções adversas 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 reacções adversas que não foram identificadas na população adulta.

---

A frequência das reacções adversas está convencionada 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).

---

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição:*

*Muito frequentes:* Aumento do apetite

---

#### *Exames complementares de diagnóstico:*

*Muito frequentes:* Aumento dos níveis de prolactina<sup>1</sup>, aumento da pressão arterial<sup>2</sup>

---

#### *Doenças do sistema nervoso:*

*Muito frequentes:* Sintomas extrapiramidais<sup>3</sup>

---

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

*Frequentes:* Irritabilidade<sup>4</sup>

---

1. Níveis de prolactina (doentes <18 anos de idade): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) homens; >26 mcg/L (>1130,428 pmol/L) mulheres em qualquer altura. Menos que 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina >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 em crianças e adolescentes.
3. Ver 5.1.
4. Nota: A frequência é consistentemente observada em adultos, mas irritabilidade pode estar associada a implicações clínicas diferentes em crianças e adolescentes comparativamente a adultos.

## **4.9 Sobredosagem**

Foi reportada morte em ensaios clínicos após uma sobredosagem aguda com 13,6 gramas e na pós-comercialização com doses de 6 gramas de Seroquel isoladamente. Contudo, também foi reportado sobrevivência após sobredosagens agudas com doses até 30 gramas. Na experiência pós-comercialização foram muito raramente reportados casos de sobredosagem com quetiapina isoladamente, resultando em morte ou coma, ou prolongamento do intervalo QT.

Nos doentes com doença cardiovascular grave pré-existente pode existir um aumento do risco dos efeitos de sobredosagem (ver secção 4.4 Cardiovascular).

De um modo geral, os sinais e sintomas reportados foram os resultantes da extensão dos efeitos farmacológicos conhecidos desta substância activa, isto é, tonturas e sedação, taquicardia e hipotensão.

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 oxigenação e ventilação adequadas, e a monitorização e suporte do sistema cardiovascular. Ainda que a prevenção da absorção em casos de sobredosagem não tenha sido investigada, a lavagem gástrica pode ser indicada em envenenamentos graves e se possível efectuar a mesma no máximo uma hora após a ingestão. A administração de carvão activado deverá ser considerada.

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antipsicóticos.  
Código ATC: N05A H04

#### **Mecanismo de acção:**

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático activo no ser humano, a norquetiapina, interagem com um largo número de receptores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os receptores cerebrais da serotonina (5HT<sub>2</sub>) e da dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Pensa-se que esta associação entre o antagonismo destes receptores e a maior selectividade para os receptores 5HT<sub>2</sub> em relação aos receptores D<sub>2</sub>, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Seroquel comparativamente aos antipsicóticos atípicos. Adicionalmente, a norquetiapina tem elevada afinidade para o transportador da norepinefrina (TNE). A quetiapina e a norquetiapina também têm uma afinidade elevada para os receptores histaminérgicos e adrenérgicos  $\alpha_1$ , com uma afinidade mais baixa para os receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  e de serotonina 5HT<sub>1</sub>. A quetiapina não tem afinidade apreciável para os receptores muscarínicos ou para os receptores benzodiazepínicos.

#### **Efeitos farmacodinâmicos:**

A quetiapina é activa em testes de actividade antipsicótica, tais como fuga condicionada. Também bloqueia a acção dos agonistas da dopamina, determinada através do comportamento ou electrofisiologicamente, e eleva as concentrações de metabolito da dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos receptores 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 receptores D<sub>2</sub> da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia, para doses eficazes no bloqueio dos receptores D<sub>2</sub> da dopamina. A quetiapina demonstra selectividade para o sistema límbico, pois produz um bloqueio por despolarização dos mesolímbicos, mas não bloqueia os neurónios dopaminérgicos nigroestriados, após administração crónica. A quetiapina tem um risco mínimo de provocar distonia 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**

A eficácia do Seroquel SR 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 activa, de substituição de Seroquel comprimidos de libertação imediata por Seroquel SR, em doentes em ambulatório com esquizofrenia clinicamente estável. A variável primária, objectivo do estudo, controlado com placebo foi a alteração da pontuação total da PANSS, desde o valor inicial até à avaliação final. Seroquel SR 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, objectivo do estudo, 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 cujo total PANSS aumentou 20% ou mais, desde a randomização 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 SR, administrado uma vez por dia.

Num ensaio clínico a longo prazo em doentes com esquizofrenia estável previamente mantidos com Seroquel SR durante 16 semanas, Seroquel SR 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 SR comparativamente com 68,2% no grupo do placebo. A dose média foi de 669 mg. Não há achados adicionais de segurança associados ao tratamento com Seroquel SR até 9 meses de tratamento (mediana 7 meses). Em particular, não aumentaram as notificações de reacções adversas relacionadas com SEP e aumento de peso, no tratamento a longo prazo com Seroquel SR.

### **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 SR foi adicionalmente demonstrada de modo significativo *versus* placebo num estudo adicional de 3 semanas. Seroquel SR 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 divalproex 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 SR 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 comprimidos de libertação imediata 300 mg e 600 mg foi significativamente superior ao grupo de doentes tratado com placebo nas medidas relevantes: melhoria média da MADRS e resposta definida como pelo menos uma melhoria de 50% na pontuação total da MADRS desde o equilíbrio. Não se verificou diferença na magnitude do efeito entre os doentes que receberam 300 mg de Seroquel comprimidos de libertação imediata 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 comprimidos de libertação imediata 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 avaliam a quetiapina em combinação com outros estabilizadores do humor, realizado em doentes com mania, depressão ou episódios mistos de humor, a combinação 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). Quetiapina foi administrada duas vezes ao dia, num total de 400 mg a 800 mg por dia em combinação da terapia com lítio ou valproato.

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 de 91 (22,5%) no grupo da quetiapina, 208 (51,5%) no grupo com placebo e 95 (26,1%) no grupo de tratamento com lítio, respectivamente. 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.

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

Dois estudos de curta duração (6 semanas) aleatorizaram doentes que haviam mostrado resposta inadequada a pelo menos um antidepressivo. Seroquel SR 150 mg e 300 mg/dia, administrado como tratamento de associação à terapêutica antidepressiva (amitriptilina, bupropiona, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetina, sertralina ou venlafaxina) demonstrou superioridade face à terapêutica antidepressiva em monoterapia, na redução dos sintomas depressivos como medido 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 foi avaliada como terapêutica de associação, contudo, a eficácia e segurança a longo prazo foi avaliada em doentes adultos em monoterapia (ver em baixo).

Os estudos a seguir referidos, foram realizados com Seroquel SR em monoterapia, contudo Seroquel SR 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 SR 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 SR em rótulo aberto durante pelo menos 12 semanas, foram aleatorizados para Seroquel SR ou para placebo toma única diária durante 52 semanas. A dose média de Seroquel SR durante a fase de aleatorização foi de 177 mg/dia. A incidência de recorrência foi de 14,2% para doentes tratados com Seroquel SR e de 34,4% para doentes tratados com placebo.

Num estudo de curta duração (9 semanas) em doentes idosos não demenciados (idades entre 66 a 89 anos) com perturbação depressiva *major*, Seroquel SR, 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 SR 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 SR foi 160 mg/dia. Com excepção da incidência de sintomas extrapiramidais (ver secção 4.8 e “Segurança Clínica” em baixo) a tolerabilidade de Seroquel SR 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 elevadas 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 comparada 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 5,4% para Seroquel SR e 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 9,0% para Seroquel SR e 2,3% para placebo. Em ambas, depressão bipolar e PDM, a incidência das reacções adversas individuais (por exemplo, acatisia, perturbações extrapiramidais, tremor, discinésia, distonia, inquietude, contracções musculares involuntárias, hiperactividade psicomotora e rigidez muscular) não excede 4% em nenhum grupo de tratamento.

Em estudos de curta duração, com dose fixa (50 mg/dia a 800 mg/dia), controlados com placebo (com amplitudes de 3 a 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.

Ensaio de longa duração na prevenção das recorrências com um período em rótulo aberto (com amplitudes de 4 a 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 em rótulo aberto 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 basal em rótulo aberto. Nos doentes que foram aleatorizados com placebo, a média de ganho de peso durante o período em rótulo aberto foi de 2,39 kg, e na semana 48 do período de aleatorização, a média do peso ganho foi 0,89 kg, comparativamente ao valor basal em rótulo aberto.

Em estudos controlados com placebo, efectuados em doentes idosos com psicose 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 ensaios clínicos 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 contagem de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  foi 1,72% em doentes tratados com quetiapina comparativamente a 0,73% em doentes tratados com placebo. Em todos os ensaios clínicos (controlados com placebo, rótulo aberto, comparador activo; 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  $< 0,5 \times 10^9/L$  foi 0,21% em doentes tratados com quetiapina e 0% em doentes tratados com placebo, e a incidência  $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/L$  foi 0,75% em doentes tratados com quetiapina e 0,11% em doentes tratados com placebo.

### **Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)**

A eficácia e a segurança de Seroquel foi avaliada 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 Déficit de Atenção com Hiperactividade. Adicionalmente, foi executado um ensaio a 6 semanas num estudo 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 do equilíbrio na pontuação total da YMRS (activo menos placebo), com base na alteração 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 do equilíbrio na pontuação total da PANSS (activo menos placebo), com base na alteração 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 o equilíbrio na pontuação total da PANSS. As doses elevadas resultaram numa taxa de resposta numericamente inferior, quer na mania quer na esquizofrenia.

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

Uma extensão dos ensaios de fase aguda (n=380 doentes), de rótulo aberto, com a duração de 26 semanas, com Seroquel administrado em doses flexíveis de 400-800 mg/dia, disponibilizou dados adicionais de segurança. Aumentos na pressão sanguínea foram reportados em crianças e adolescentes e, um aumento do apetite, sintomas extrapiramidais e aumentos dos níveis séricos de prolactina foram reportados com uma frequência mais elevada em crianças e adolescentes do que em doentes adultos (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Sintomas extrapiramidais

Num ensaio clínico de curta duração, controlado com placebo, em monoterapia, efectuado em doentes adolescentes (13-17 anos de idade) com esquizofrenia, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi 12,9% para quetiapina e 5,3% para placebo, sendo que a incidência das reacções adversas individuais (por exemplo, acatisia, tremor, perturbação extrapiramidal, hipocinésia, inquietude, hiperactividade psicomotora, rigidez muscular e discinésia) não excedeu 4,1% em nenhum grupo de tratamento. Num ensaio clínico de curta duração com Seroquel controlado com placebo, em monoterapia, efectuado em doentes crianças e adolescentes (10-17 anos de idade) com mania bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 3,6% para quetiapina e de 1,1% para placebo. Num ensaio clínico de longa duração, de rótulo aberto, na esquizofrenia e na mania bipolar, a incidência agregada de SEP resultantes da terapêutica foi de 10%.

#### Aumento de peso

Em ensaios clínicos de curta duração com Seroquel em doentes pediátricos (10-17 anos de idade), 17% dos doentes tratados com quetiapina e 2,5% dos doentes tratados com placebo aumentaram  $\geq 7\%$  do seu peso corporal. Quando ajustado para o crescimento normal a longo prazo, um aumento do desvio padrão de pelo menos 0,5 do Índice de Massa Corporal (IMC), desde o equilíbrio, foi utilizado como medida de uma alteração clinicamente significativa; 18,3% dos doentes tratados com quetiapina pelo menos durante 26 semanas, cumpriram este critério.

#### Suicídio / pensamentos suicidas ou agravamento clínico

Em ensaios clínicos de curta duração com Seroquel controlados com placebo em doentes pediátricos com esquizofrenia, a incidência de eventos relacionados com suicídio foi 1,4% (2/147) para quetiapina e 1,3% (1/75) para placebo em doentes <18 anos de idade. Em ensaios clínicos de curta duração com Seroquel controlados com placebo em doentes pediátricos com mania bipolar, a incidência de eventos relacionados com suicídio foi 1,0% (2/193) para quetiapina e 0% (0/90) para placebo em doentes <18 anos de idade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção:

A quetiapina é bem absorvida após administração oral. Seroquel SR atinge picos de concentrações plasmáticas de quetiapina e norquetiapina aproximadamente 6 horas após a administração ( $T_{máx}$ ). O pico das concentrações molares do metabolito activo norquetiapina no estado estacionário é de 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 SR, 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 de plasma (AUC) é equivalente, mas a concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) é 13% inferior no estado estacionário. Quando o Seroquel SR é comparado com Seroquel comprimidos de libertação imediata, a AUC do metabolito activo norquetiapina é 18% inferior. Num estudo para avaliar o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da quetiapina, verificou-se que uma refeição de elevado teor calórico causou aumentos estatisticamente significativos na  $C_{máx}$  e AUC de Seroquel SR, de aproximadamente 50% e 20% respectivamente. Não pode ser excluído que o efeito na formulação possa ser superior com uma refeição de elevado valor calórico. Comparativamente, uma refeição de baixo teor calórico não causou efeito significativo na  $C_{máx}$  ou na AUC da quetiapina. É recomendado que Seroquel SR seja administrado uma vez por dia sem alimentos.

#### Distribuição:

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

#### Metabolismo:

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 radioactivamente.

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 actividades do citocromo do ser 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 co-administração 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 actividade do citocromo P450 após administração de quetiapina.

#### Eliminação:

O tempo de semi-vida de eliminação da quetiapina e da norquetiapina é de aproximadamente 7 e 12 horas, respectivamente. Aproximadamente 73% de medicamento marcado com radioactividade foi excretado na urina e 21% nas fezes com menos de 5% do total de radioactividade representando fármaco inalterado. Menos de 5% da fracção molar média da dose de quetiapina livre e do metabolito plasmático do ser humano activo norquetiapina é excretada na urina.

#### *Populações especiais*

##### Sexo:

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.

##### Insuficiência renal:

A depuração plasmática média da quetiapina reduz-se em aproximadamente 25% em indivíduos com insuficiência 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.

#### Insuficiência hepática:

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

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

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 com dose do composto parente, 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 activo, norquetiapina, foram superiores, aproximadamente 62% e 49% em crianças (10-12 anos), respectivamente e 28% e 14% em adolescentes (13-17 anos), respectivamente, comparativamente a adultos.

Não existe informação disponível para Seroquel SR 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 confirmados por investigação clínica a longo prazo:

Em ratos, observou-se pigmentação da glândula tiróide; em macacos *Cynomolgus*, registou-se hipertrofia das células foliculares da tiróide, diminuição dos níveis plasmáticos de T<sub>3</sub>, diminuição das concentrações de hemoglobina e diminuição das contagens de eritrócitos e leucócitos e, em cães, opacidade da córnea e cataratas.

Tendo em consideração estes achados, os benefícios do tratamento com a quetiapina devem ser ponderados contra os riscos de segurança para o doente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### **Núcleo**

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

#### **Revestimento**

Hipromelose  
Macrogol  
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 polivinilcloreto com alumínio.

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

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 50 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 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 do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****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 Morada}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<Espaço reservado ao farmacêutico para escrever a indicação posológica conforme a prescrição do médico>

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

seroquel sr 50 mg

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 50 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

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

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 150 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****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 Morada}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<Espaço reservado ao farmacêutico para escrever a indicação posológica conforme a prescrição do médico>

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

seroquel sr 150 mg

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 150 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

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

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 200 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 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 do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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 Morada}

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

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<Espaço reservado ao farmacêutico para escrever a indicação posológica conforme a prescrição do médico>

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

seroquel sr 200 mg

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 200 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

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

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 300 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****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 Morada}

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

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<Espaço reservado ao farmacêutico para escrever a indicação posológica conforme a prescrição do médico>

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

seroquel sr 300 mg

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 300 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

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

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### CARTONAGEM

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel SR 400 mg comprimidos de libertação prolongada  
quetiapina

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 do alcance e da vista das crianças.

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

#### 8. PRAZO DE VALIDADE

Val

#### 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

#### 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 Morada}

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

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<Espaço reservado ao farmacêutico para escrever a indicação posológica conforme a prescrição do médico>

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

seroquel sr 400 mg

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Seroquel SR 400 mg comprimidos de liberação prolongada  
quetiapina

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

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Seroquel SR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg comprimidos de libertação prolongada**

quetiapina

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Neste folheto:**

1. O que é Seroquel SR e para que é utilizado
2. Antes de tomar Seroquel SR
3. Como tomar Seroquel SR
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Seroquel SR
6. Outras informações

## **1. O QUE É SEROQUEL SR E PARA QUE É UTILIZADO**

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

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

Quando Seroquel SR 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 receitar-lhe Seroquel SR.

## **2. ANTES DE TOMAR SEROQUEL SR**

### **Não tome Seroquel SR se:**

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

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

## **Tome especial cuidado com Seroquel SR**

Antes de tomar o seu medicamento, informe o seu médico se:

- Tem, ou se alguém da sua família tem ou já teve problemas cardíacos, por exemplo problemas de ritmo cardíaco, ou se está a tomar qualquer medicamento que possa ter um impacto no seu ritmo cardíaco.
- Tem pressão arterial baixa.
- Teve um acidente vascular cerebral, especialmente se for idoso.
- Tem problemas de fígado.
- Teve alguma vez um ataque epiléptico (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 SR.
- Sabe que no passado teve baixos níveis de glóbulos brancos no sangue (que pode ter sido originado ou não por outros medicamentos).
- É uma pessoa idosa com demência (perda da função cerebral). Se é, Seroquel SR não deve ser tomado, isto porque Seroquel SR 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 estão associados à formação de coágulos sanguíneos.

Informe o seu médico imediatamente se teve:

- Febre, rigidez muscular grave, sudação ou um nível de consciência diminuído (doença chamada “síndrome maligno dos neurolépticos”). Será 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.

Estas situações podem ser causadas por este tipo de medicamento.

### 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 actuar, usualmente duas semanas, mas por vezes podem demorar mais tempo. Estes pensamentos podem aumentar caso pare de tomar a sua medicação de forma abrupta. Pode ser mais provável ter estes pensamentos se for um jovem adulto. Dados retirados 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.

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

### **Ao tomar Seroquel SR com outros medicamentos**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, porque podem afectar a forma como o medicamento actua, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Não tome Seroquel SR 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 (outro medicamento antipsicótico).
- Medicamentos que possam ter um impacto no seu ritmo cardíaco, por exemplo, medicamentos que provocam um desequilíbrio nos electrólitos (baixos níveis de potássio ou magnésio) tais como diuréticos ou certos antibióticos (medicamentos para tratar infeções).

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

#### **Ao tomar Seroquel SR com alimentos e bebidas**

- Seroquel SR pode ser afectado 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 SR e álcool pode fazer com que se sinta sonolento.
- Não deve beber sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel SR. Pode afectar a forma como o medicamento actua.

#### **Gravidez e aleitamento**

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

#### **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 afectam.

#### **Informações importantes sobre alguns componentes de Seroquel SR**

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

### **3. COMO TOMAR SEROQUEL SR**

Tome Seroquel SR sempre de acordo com as indicações do 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.

- Deve tomar os seus comprimidos uma vez ao 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 deve beber sumo de toranja enquanto estiver a tomar Seroquel SR, uma vez que pode afectar a forma como o medicamento actua.
- 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.

## **Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos**

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

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

Se tomou mais Seroquel SR 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 SR consigo.

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

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, ignore a dose esquecida e 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 SR**

Se parar de tomar Seroquel SR repentinamente, poderá não conseguir dormir (insónias), poderá sentir-se enjoado (náuseas) ou poderá sentir dores de cabeça, diarreia, sentir-se doente (vómitos), 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 SR pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se algum dos seguintes efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Muito frequentes** (afectam 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 SR) (pode originar quedas).
- Sintomas de descontinuação da terapêutica (sintomas que ocorrem quando pára de tomar Seroquel SR) incluindo não conseguir dormir (insónia), sentir-se enjoado (náuseas), dores de cabeça, diarreia, sentir-se doente (vómitos), tonturas e irritabilidade. É aconselhável uma descontinuação gradual durante um período de pelo menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.

**Frequentes** (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas):

- Batimento cardíaco rápido.
- Nariz entupido.
- Prisão de ventre, mal-estar de estômago (indigestão).
- Sensação de fraqueza, desmaio (pode originar quedas).
- Inchaço dos braços ou pernas.
- Pressão arterial baixa quando está de pé, o que pode causar tonturas ou desmaio (pode originar quedas).
- Níveis de açúcar no sangue aumentados.
- Visão turva.
- Movimentos musculares anormais, incluindo dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação e rigidez muscular sem dor.
- Sonhos anormais ou pesadelos.

- Aumento do apetite.
- Sensação de irritabilidade.
- Perturbações da fala e da linguagem.
- Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão.

**Pouco frequentes** (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas):

- Convulsões ou ataque epilético.
- Reacções alérgicas que podem incluir protuberâncias, inchaço da pele e à volta da boca.
- Sensações desagradáveis nas pernas (também conhecido por síndrome das pernas inquietas).
- Dificuldades em engolir.
- Movimentos incontroláveis, principalmente da face ou língua.

**Raros** (afectam menos de 1 em cada 1000 pessoas):

- Temperatura elevada (febre), úlceras prolongadas da garganta ou boca, respiração rápida, sudação, rigidez muscular, muita sonolência ou desmaio.
- Coloração amarela da pele e dos olhos (icterícia).
- Ereção dolorosa e prolongada (priapismo).
- Inchaço das mamas e produção inesperada de leite (galactorreia).
- 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 detectar algum destes sintomas, procure aconselhamento médico de imediato.

**Muito raros** (afectam menos de 1 em cada 10.000 pessoas):

- Agravamento de diabetes pré-existente.
- Exantema grave, vesículas ou manchas vermelhas na pele.
- Uma reacção 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).
- Inflamação do fígado (hepatite).

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

Alguns efeitos secundários só podem ser detectados através de análises ao sangue. Estas alterações incluem aumento dos níveis de alguns lípidos (triglicéridos e colesterol total) ou açúcar no sangue e diminuição na contagem de algumas células sanguíneas e aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, originar:

- Homens e mulheres apresentarem mamas inchadas e produzirem inesperadamente leite.
- Mulheres não terem período menstrual ou terem períodos menstruais irregulares.

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

### **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 apenas em crianças e adolescentes:

**Muito frequentes** (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Aumento da pressão sanguínea.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes:

**Muito frequentes** (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Aumento da quantidade de uma hormona chamada prolactina, no sangue. Aumentos na hormona prolactina pode, em casos raros, originar:
- nos rapazes e raparigas o inchaço das mamas e produção inesperada de leite;
- nas raparigas, a ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.
- Aumento do apetite.
- Movimentos musculares anormais. Estes incluem dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, sentir-se agitado ou rigidez muscular sem dor.

## 5. COMO CONSERVAR SEROQUEL SR

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Seroquel SR após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Seroquel SR não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Seroquel SR

- A substância activa é a quetiapina. Os comprimidos de Seroquel SR 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 óxido de ferro amarelo (E172) e os comprimidos de 50 mg contêm também óxido de ferro vermelho (E172).

### Qual o aspecto de Seroquel SR e conteúdo da embalagem

Todos os comprimidos de libertação prolongada são em forma de cápsula e têm a gravação XR e a dose numa das faces. 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 amarelo pálido e os comprimidos de 400 mg são de cor branca.

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

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

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e 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
Bulgária	Seroquel XR
Chipre	Seroquel XR
República Checa	Seroquel Prolong
Dinamarca	Seroquel Prolong
Estónia	Seroquel XR
Finlândia	Seroquel Prolong
Alemanha	Seroquel Prolong
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
Polónia	Seroquel XR
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**

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, garantirão que são cumpridas as seguintes condições pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado:

- Actualização dos protocolos para os seguintes estudos de farmacovigilância para recolha de dados de segurança a longo prazo de quetiapina XR em doentes PDM:
  - Estudo de Monitorização de Acontecimentos na Prescrição Modificada (*Modified Prescription Event Monitoring*, M-PEM);
  - Estudo das Bases de Dados de Investigação de Clínica Geral (*General Practice Research Database*, GPRD).

Os protocolos alterados devem ser submetidos ao Estado-Membro de Referência no prazo de dois meses após o Parecer do CHMP acerca deste procedimento de arbitragem.

- Realização dos seguintes novos estudos de farmacovigilância em doentes PDM para caracterizar melhor a segurança a longo prazo e o uso de quetiapina XR, inclusivamente no contexto de cuidados especializados:
  - Estudo Sueco de Ligação de Registos (*Swedish Record Linkage Study*, SE-RLS) de acordo com um protocolo acordado. O protocolo deve ser submetido ao Estado-Membro de Referência no prazo de dois meses após o Parecer do CHMP acerca deste procedimento de arbitragem;
  - realização de um novo estudo de utilização de fármacos em múltiplos países da UE (*EU Multi-Country Drug Utilisation Study*, EU DUS) em conformidade com um protocolo acordado. O protocolo deve ser submetido ao Estado-Membro de Referência no prazo de dois meses após o Parecer do CHMP relativamente a este procedimento de arbitragem.
- Deverá ser submetida uma versão actualizada do Plano de Gestão de Risco até 30 de Setembro de 2010, em alinhamento com a submissão anual do Relatório Periódico de Segurança para Seroquel XR e reflectindo as condições anteriormente expostas.