

## 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 (na forma de fumarato de quetiapina)  
Seroquel SR 150 mg contém 150 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Seroquel SR 200 mg contém 200 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Seroquel SR 300 mg contém 300 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Seroquel SR 400 mg contém 400 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)

Excipientes com efeito conhecido:

Seroquel SR 50 mg contém 119 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel SR 150 mg contém 71 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel SR 200 mg contém 50 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel SR 300 mg contém 47 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Seroquel SR 400 mg contém 15 mg de lactose (anidra) por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido 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 de cor branca e têm a gravação "XR 150" numa das faces  
Os comprimidos de Seroquel SR 200 mg são de cor amarela e têm a gravação "XR 200" numa das faces  
Os comprimidos de Seroquel SR 300 mg são de cor amarela pálida e têm a gravação "XR 300" numa das faces  
Os comprimidos de Seroquel SR 400 mg são de 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
- tratamento da perturbação bipolar:
  - Para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar.
  - Para o tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar.
  - Para a prevenção das recorrências de episódios maníacos ou depressivos em doentes com perturbação bipolar que responderam anteriormente ao tratamento com quetiapina.
- terapêutica de associação para episódios depressivos major em doentes com Perturbação Depressiva Major (PDM) que tiveram resposta subótima em monoterapia antidepressiva (ver secção 5.1). Antes do início do tratamento, os médicos deverão 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 dosagem 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 maníacos 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 para 800 mg diariamente. A dose deve ser ajustada no intervalo de dose eficaz de 400 mg a 800 mg por dia, em função da resposta clínica e da tolerabilidade do doente. Não é necessário qualquer ajuste de dosagem na terapêutica de manutenção na esquizofrenia.

Para o tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar

Seroquel 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 qualquer benefício adicional no grupo tratado com a dose de 600 mg em comparação com o grupo tratado com a dose de 300 mg (ver secção 5.1). Doentes específicos podem beneficiar da dose de 600 mg. Doses superiores a 300 mg devem ser iniciadas por médicos com experiência no tratamento da perturbação bipolar. Em doentes específicos, na presença de problemas de tolerância, os ensaios clínicos indicaram que poderá ser considerada uma redução de dose diária 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 que seja utilizada a dose eficaz mais baixa como terapêutica de manutenção.

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

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

#### 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 efetuar uma titulação mais lenta de Seroquel SR e utilizar uma dose terapêutica diária inferior à utilizada em doentes mais jovens. A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em 30% a 50% em doentes idosos comparativamente com os doentes mais jovens. Os doentes idosos devem iniciar a terapêutica com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até à dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente.

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

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

#### População pediátrica

Não se recomenda a utilização de Seroquel 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 efetuar 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 devem iniciar o tratamento com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até à dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

#### População pediátrica

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

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

Em ensaios clínicos controlados com placebo, realizados em crianças e adolescentes, a quetiapina foi associada a um aumento da incidência de sintomas extrapiramidais

(SEP) comparativamente ao placebo, em doentes tratados para a esquizofrenia, mania bipolar e depressão bipolar (ver secção 4.8).

#### Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico

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

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

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

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

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

Em estudos clínicos de menor duração controlados com placebo em doentes com episódios depressivos major na perturbação bipolar, foi observado um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo (3,0% vs 0%, respetivamente). Em estudos clínicos de doentes com PDM, a incidência de eventos relacionados com suicídio observada em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) foi 2,1% (3/144) para quetiapina e 1,3% (1/75) para placebo. Um estudo populacional retrospectivo com quetiapina para o tratamento de doentes com perturbação depressiva major (PDM) demonstrou um risco aumentado de autoflagelação e suicídio em doentes com idade compreendida entre 25 e 64 anos sem história de autoflagelação durante a utilização de quetiapina com outros antidepressivos.

#### Risco metabólico

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

#### Sintomas extrapiramidais

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

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

#### Discinesia tardia

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

#### Sonolência e tonturas

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

#### Hipotensão ortostática

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

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

#### Síndrome de apneia do sono

A síndrome de apneia do sono tem sido notificada em doentes que tomam quetiapina. A quetiapina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber concomitantemente fármacos depressores do Sistema Nervoso Central e que tenham história de apneia do sono ou que estejam em risco de desenvolver apneia do sono, tais como doentes com excesso de peso/obesos ou doentes do sexo masculino.

#### Convulsões

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

#### Síndrome maligna dos neurolépticos

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

#### Neutropenia grave e agranulocitose

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

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

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

#### Efeitos anticolinérgicos (muscarínicos)

A norquetiapina, metabolito ativo da quetiapina, tem afinidade moderada a forte para vários subtipos de recetores muscarínicos. Isto contribui para as Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) que refletem os efeitos anticolinérgicos quando a quetiapina é usada nas doses recomendadas, quando é usada concomitantemente com outros medicamentos com efeitos anticolinérgicos, e no caso de sobredosagem. A quetiapina deve ser usada com precaução em doentes que tomam medicamentos

com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos). A quetiapina deve ser usada com precaução em doentes com um diagnóstico atual ou história prévia de retenção urinária, hipertrofia prostática clinicamente significativa, obstrução intestinal ou condições relacionadas, aumento da pressão intra-ocular ou glaucoma de ângulo fechado. (Ver secções 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9).

#### Interações

Ver secção 4.5.

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

#### Peso

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

#### Hiperglicemia

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

#### Lípidos

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

#### Prolongamento do intervalo QT

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



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

#### Cardiomiopatia e miocardite

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

#### Interrupção da Terapêutica

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

#### Doentes idosos com psicose associada a demência

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

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

Numa meta-análise de antipsicóticos atípicos, foi notificado que doentes idosos com psicose associada a demência apresentam um risco aumentado de morte comparativamente ao placebo. 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 placebo. Os doentes nestes ensaios morreram por uma variedade de causas consistentes com as expectativas para esta população.

#### Doentes idosos com doença de Parkinson (DP)/parkinsonismo

Um estudo populacional retrospectivo com quetiapina para o tratamento de doentes com PDM demonstrou um risco aumentado de morte durante a utilização de quetiapina em doentes com idade superior a 65 anos. Esta associação não esteve presente quando os doentes com DP foram excluídos da análise. Recomenda-se precaução se a quetiapina for prescrita a doentes idosos com DP.

#### Disfagia

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

#### Obstipação e obstrução intestinal

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

obstipação. Os doentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização cuidadosa e tratamento urgente.

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

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

#### Pancreatite

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

#### Informação adicional

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

#### Lactose

Os comprimidos de Seroquel 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.

#### Má utilização e abuso

Casos de má utilização e abuso têm sido notificados. Pode ser necessária precaução quando a quetiapina é prescrita a doentes com história de abuso de álcool ou drogas.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes a receber outros medicamentos com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos) (ver secção 4.4).

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

Num ensaio clínico de doses múltiplas em doentes para avaliar a farmacocinética da quetiapina administrada antes e durante o tratamento com carbamazepina (um

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

###### Primeiro trimestre

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

###### Terceiro trimestre

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

Tabela 1 RAMs associadas ao tratamento com quetiapina

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

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemoglobina diminuída <sup>2</sup>	Leucopenia <sup>1,28</sup> , número de neutrófilos diminuído, eosinófilos aumentados <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas diminuído <sup>13</sup>	Agranulocitose <sup>26</sup>		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas cutâneas)		Reação anafilática <sup>5</sup>	
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , diminuição da T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , diminuição da T <sub>4</sub> livre <sup>24</sup> , diminuição da T <sub>3</sub> total <sup>24</sup> , aumento da TSH <sup>24</sup>	Diminuição da T <sub>3</sub> livre <sup>24</sup> , hipotireoidismo <sup>21</sup>		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento dos níveis séricos de triglicéridos <sup>10,30</sup> , aumento do colesterol total (predominantemente	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicêmicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Diabetes Mellitus <sup>1,5</sup> , Exacerbação da diabetes pré-existente	Síndrome metabólica <sup>29</sup>		

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
	o LDL-colesterol) 11,30, diminuição do HDL-colesterol 17,30, aumento de peso 8,30					
Perturbações do foro psiquiátrico		Sonhos anormais e pesadelos, ideação suicida e comportamento suicida 20		Sonambulismo e reações relacionadas tais como somnilóquio e perturbações alimentares ligadas ao sono		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas 4, 16, sonolência 2, 16, cefaleia, sintomas extrapiramidais 1, 21	Disartria	Convulsões 1, síndrome das pernas inquietas, discinesia tardia 1, 5, síncope 4, 16			
Cardiopatias		Taquicardia 4, palpitações 23	Prolongamento do intervalo QT 1, 12, 18, bradicardia 32			
Afeções oculares		Visão turva				
Vasculopatias		Hipotensão ortostática 4, 16		Tromboembolismo venoso 1		AVC 33
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia 23	Rinite			
Doença	Boca seca	Obstipação,	Disfagia 7	Pancreatite		

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
s Gastro-intestinais		dispepsia, vômito <sup>25</sup>		1, obstrução intestinal/íleo		
Afeções hepato biliares		Elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT) <sup>3</sup> , aumento dos níveis de gama-GT <sup>3</sup>	Elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) <sup>3</sup>	Icterícia <sup>5</sup> , hepatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					Angioedema <sup>5</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Erupção Cutânea Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (ECMESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise	
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária			
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais						Síndrome neonatal de abstinência de fármacos <sup>31</sup>
Doença			Disfunção sexual	Priapismo,		

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
s dos órgãos genitais e da mama				galactorreia, tumefação mamária, distúrbios menstruais		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas de abstinência de terapêutica <sup>1,9</sup>	Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade, piroxia		Síndrome maligna dos neurolépticos <sup>1</sup> , hipotermia		
Exames complementares de Diagnóstico				Aumento da creatina fosfoquinas e no sangue <sup>14</sup>		

1. Ver secção 4.4.
2. Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.
3. Foram observados aumentos assintomáticos (alteração do valor normal para >3 x LSN (Limite Superior Normal) em qualquer altura) nos níveis das transaminases séricas (ALT, AST) ou nos níveis de gama-GT em alguns doentes tratados com quetiapina. Estes aumentos foram geralmente reversíveis com a continuação do tratamento com quetiapina.
4. Tal como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa adrenérgica, a quetiapina pode frequentemente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, em alguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
5. O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização com a formulação de comprimidos de libertação imediata de quetiapina.
6. Glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) ou glicemia pós-prandial  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) em pelo menos uma ocasião.
7. Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar.
8. Com base no aumento >7% da massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento em adultos.
9. Os seguintes sintomas de abstinência foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos agudos em monoterapia, controlados com placebo, que avaliaram os sintomas de abstinência: insónia, náuseas, cefaleia, diarreia, vômitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente uma semana após a suspensão.



10. Trigliceridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (doentes  $< 18$  anos de idade) pelo menos numa ocasião.
11. Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (doentes  $< 18$  anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) no colesterol LDL. A variação média entre doentes com este aumento foi de 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
12. Ver texto abaixo.
13. Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  em pelo menos uma ocasião.
14. Tendo como base as notificações de acontecimentos adversos em ensaios clínicos de aumento da creatina fosfoquinase no sangue não associado à síndrome maligna dos neurolépticos.
15. Níveis de prolactina (doentes  $> 18$  anos de idade):  $> 20$  mcg/L ( $> 869,56$  pmol/L) nos homens;  $> 30$  mcg/L ( $> 1304,34$  pmol/L) nas mulheres em qualquer altura.
16. Pode originar quedas.
17. Colesterol HDL: homens  $< 40$  mg/dL (1,025 mmol/L); mulheres  $< 50$  mg/dL (1,282 mmol/L), em qualquer momento.
18. Incidência de doentes com alteração do intervalo QTc de  $< 450$  msec para  $\geq 450$  msec com um aumento de  $\geq 30$  msec. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes com alteração para níveis clinicamente significativos foi similar entre a quetiapina e placebo.
19. Alteração de valores  $> 132$  mmol/L para  $\leq 132$  mmol/L pelo menos numa situação.
20. Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com quetiapina ou logo após interrupção da terapêutica (ver secções 4.4 e 5.1).
21. Ver secção 5.1.
22. A diminuição da hemoglobina para  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) nos homens,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer ocasião foi -1,50 g/dL.
23. Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
24. Com base em alterações desde o valor inicial normal, até valores com potencial clinicamente relevante a qualquer momento, após o valor inicial em todos os ensaios clínicos. Alterações na T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidas como  $< 0,8$  x LLN (pmol/L) e alterações na TSH  $> 5$  mIU/L a qualquer momento.
25. Com base no aumento da taxa de vômito em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade).
26. Baseado na alteração dos valores iniciais de neutrófilos de  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  para  $< 0,5 \times 10^9/L$  a qualquer momento durante o tratamento e baseado em doentes com neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) e infeção durante todos os ensaios clínicos com quetiapina (ver secção 4.4).
27. Baseado na alteração dos valores basais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento pós valores basais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos eosinófilos estão definidas como  $> 1 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.
28. Baseado na alteração dos valores basais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento, após valores iniciais em todos os

ensaios clínicos. As alterações nos glóbulos brancos estão definidas como  $\leq 3 \times 10^9$  células/L em qualquer momento.

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

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

31. Ver secção 4.6.

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

33. Com base num estudo epidemiológico, retrospectivo, não-aleatorizado.

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

Reações adversas cutâneas graves (RACGs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (ECMESS) foram notificados em associação ao tratamento com quetiapina

#### População pediátrica

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

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

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

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

1. Níveis de prolactina (doentes <18 anos de idade): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >26 mcg/L (>1130,428 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura. Menos de 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina para >100 mcg/L.
2. Baseado nas alterações acima dos limites clinicamente significativos (adaptado dos critérios do National Institutes of Health) ou aumentos >20 mmHg para a pressão sistólica ou >10 mmHg para a pressão diastólica em qualquer altura em dois ensaios clínicos de fase aguda (3-6 semanas) controlados com placebo realizados em crianças e adolescentes.
3. Nota: A frequência é consistente com o observado em adultos, no entanto, pode estar associada a implicações clínicas diferentes em crianças e adolescentes, em comparação com os adultos.
4. Ver secção 5.1.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

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

##### Tratamento da sobredosagem

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

Com base na literatura publicada, os doentes com delírio, agitação e síndrome anticolinérgico evidente podem ser tratados com fisostigmina, 1-2 mg (sob monitorização eletrocardiográfica contínua). Este não está recomendado como

tratamento padrão devido aos potenciais efeitos negativos da fisostigmina na condutividade cardíaca. A fisostigmina pode ser utilizada caso não se verifiquem anomalias no ECG. A fisostigmina não deve ser utilizada em casos de disritmia, em qualquer grau de bloqueio cardíaco ou alongamento da curva QRS.

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

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

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

Em caso de sobredosagem com quetiapina de libertação prolongada existe um atraso no pico de sedação e pico de concentração, e recuperação prolongada, quando comparado com a sobredosagem com quetiapina de libertação imediata (IR).

Em caso de sobredosagem com quetiapina de libertação prolongada, foi notificada a formação de bezoar gástrico e é recomendado o diagnóstico imagiológico adequado para orientar o tratamento do doente.

A remoção endoscópica do farmacobezoar tem sido realizada com sucesso em alguns casos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2. Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas e tiazepinas  
Código ATC: N05A H04

#### Mecanismo de ação

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

enquanto a norquetiapina tem afinidade moderada a alta para vários recetores muscarínicos, o que pode explicar os efeitos anticolinérgicos (muscarínicos). A inibição do NET (transportador da norepinefrina) e a ação parcialmente agonista no recetor 5HT1A da norquetiapina podem contribuir para a eficácia terapêutica de Seroquel SR como antidepressivo.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, tal como a fuga condicionada. Também bloqueia a ação dos agonistas da dopamina, determinada quer pelo comportamento ou electrofisiologicamente, e eleva as concentrações do metabolito da dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos recetores D2.

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D2 da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia, para doses eficazes no bloqueio dos recetores D2 da dopamina. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico, pois produz um bloqueio por despolarização do mesolímbico, mas não bloqueia os neurónios dopaminérgicos nigroestriados, após administração crónica. A quetiapina exhibe um risco distónico mínimo em macacos *Cebus* sensibilizados com haloperidol ou que tiveram contacto com o fármaco pela primeira vez, após administração aguda e crónica (ver secção 4.8).

#### Eficácia clínica

##### Esquizofrenia

A eficácia do Seroquel 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 ativa, de substituição de Seroquel comprimidos de libertação imediata por Seroquel SR, em doentes em ambulatório com esquizofrenia clinicamente estável.

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

Num ensaio clínico de longa duração 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 a 68,2% no grupo do placebo. A dose média foi de 669 mg. Não há evidências adicionais de segurança associadas ao

tratamento com Seroquel SR até 9 meses (mediana 7 meses). Em particular, não aumentaram as notificações de acontecimentos adversos relacionados com SEP e aumento de peso, no tratamento a longo prazo com Seroquel 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 valproato semissódico ou lítio nos episódios maníacos agudos moderados a graves às 3 e 6 semanas são limitados; contudo, a terapêutica combinada foi bem tolerada. Os dados mostraram um efeito aditivo às 3 semanas. Um segundo estudo não demonstrou um efeito aditivo às 6 semanas.

Num ensaio clínico, em doentes com episódios depressivos na perturbação bipolar I ou II, Seroquel 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 tratados com placebo nas medidas relevantes: melhoria média da MADRS e resposta definida como pelo menos uma melhoria de 50% na pontuação total da MADRS relativamente à pontuação inicial. Não se verificou diferença na magnitude do efeito entre os doentes que receberam 300 mg de Seroquel 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 avaliaram a quetiapina em combinação com estabilizadores do humor, em doentes com mania, deprimidos ou episódios mistos de humor, a associação com quetiapina foi superior aos estabilizadores do humor em monoterapia no que respeita ao aumento do tempo até à recorrência de outro evento de humor (maníaco, misto ou depressivo). A quetiapina foi administrada duas vezes ao dia, num total de 400 mg a 800 mg por dia em associação com lítio ou valproato.

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

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

#### Episódios depressivos major na PDM

Dois estudos de curta duração (6 semanas) incluíram doentes que haviam mostrado resposta inadequada a pelo menos um antidepressivo. Seroquel SR 150 mg e 300 mg/dia, administrado como tratamento de associação à terapêutica antidepressiva (amitriptilina, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina ou venlafaxina) demonstrou superioridade face à terapêutica antidepressiva em monoterapia, na redução dos sintomas depressivos como avaliado pela melhoria da pontuação total da MADRS (alteração média dos mínimos quadrados vs. placebo de 2-3,3 pontos).

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

Os estudos a seguir referidos foram realizados com Seroquel SR em terapêutica 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 estudo aberto durante pelo menos 12 semanas, foram aleatorizados para Seroquel SR ou para placebo toma única diária até 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 sem demência (idades entre 66 e 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 exceção 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 superiores de sintomas extrapiramidais foram observadas em doentes tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo, em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na PDM e depressão bipolar. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo, na depressão bipolar, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 8,9% para quetiapina comparativamente com 3,8% para placebo. Em ensaios clínicos de curta duração, controlados com placebo em monoterapia, na perturbação depressiva major, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 5,4% para Seroquel SR e de 3,2% para placebo. Num ensaio de curta duração controlado com placebo, em monoterapia, em doentes idosos com perturbação depressiva major, a incidência agregada de sintomas extrapiramidais foi de 9,0% para Seroquel SR e de 2,3% para placebo. Em ambas, depressão bipolar e PDM, a incidência dos acontecimentos adversos individuais (por exemplo, acatisia, perturbações extrapiramidais, tremor, discinesia, distonia, inquietude, contrações musculares involuntárias, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) não excedeu 4% em nenhum grupo de tratamento.

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

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



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

Em estudos controlados com placebo, em doentes idosos com psicose relacionada com demência, a incidência de acontecimentos adversos cerebrovasculares por 100 doentes-ano não foi superior no grupo de doentes tratados com quetiapina comparativamente ao grupo de doentes tratados com placebo.

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

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

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

#### Cataratas/opacidade do cristalino

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

#### População pediátrica

#### Eficácia clínica

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

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

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

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

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

#### Segurança clínica

Nos ensaios clínicos pediátricos de curta duração com quetiapina acima descritos, a taxa de SEP no braço ativo vs placebo foi 12,9% vs 5,3% no ensaio da esquizofrenia, 3,6% vs 1,1% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. As taxas de aumento de peso  $\geq 7\%$  relativamente ao peso inicial no braço ativo vs placebo foram 17% vs 2,5% nos estudos da esquizofrenia e mania bipolar e 13,7% vs 6,8% no estudo da depressão bipolar. As taxas de acontecimentos relacionados com suicídio no braço ativo vs placebo foram 1,4% vs 1,3% no estudo da esquizofrenia, 1,0% vs 0% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. Durante um período alargado de seguimento após tratamento, registaram-se dois acontecimentos adicionais relacionados com suicídio em dois doentes, no estudo da depressão bipolar; um dos doentes encontrava-se a fazer tratamento com quetiapina na altura em que ocorreu o evento.

#### Segurança a longo prazo

Uma extensão aberta de 26 semanas dos estudos agudos (n=380 doentes), com Seroquel em dose flexível entre 400-800 mg/dia, forneceu dados de segurança

adicionais. Foram notificados aumentos da tensão arterial em crianças e adolescentes e aumento do apetite, sintomas extrapiramidais e aumento dos níveis séricos de prolactina foram mais frequentemente notificados em crianças e adolescentes relativamente a adultos (ver secção 4.4 e 4.8). Relativamente ao aumento de peso, após ajustamento para o crescimento normal a longo prazo, foi utilizado um aumento de pelo menos 0,5 relativamente ao Índice de Massa Corporal Basal (IMC) como medida das alterações com significado clínico; 18,3% dos doentes tratados com quetiapina durante pelo menos 26 semanas preencheram este critério.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

A farmacocinética da quetiapina e da norquetiapina são lineares e proporcionais à dose para doses até 800 mg administradas uma vez por dia. Quando Seroquel 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 no plasma (AUC) é equivalente, mas a concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) é 13% inferior no estado estacionário. Quando Seroquel SR é comparado com Seroquel comprimidos de libertação imediata, a AUC do metabolito ativo norquetiapina é 18% inferior.

Num estudo para avaliar o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da quetiapina, verificou-se que uma refeição com elevado teor de gordura causou aumentos estatisticamente significativos na C<sub>máx</sub> e AUC de Seroquel SR, de aproximadamente 50% e 20%, respetivamente. Não pode ser excluído que o efeito de uma refeição com elevado teor de gordura na formulação possa ser superior. Comparativamente, uma refeição ligeira não causou efeito significativo na C<sub>máx</sub> ou na AUC da quetiapina. É recomendado que Seroquel SR seja administrado uma vez por dia sem alimentos.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

Verificou-se que a quetiapina e vários dos seus metabolitos (incluindo a norquetiapina) são inibidores fracos das atividades do citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, in vitro. Observa-se a inibição do CYP, in vitro, apenas em

concentrações aproximadas 5 a 50 vezes superiores às observadas no intervalo de doses 300 a 800 mg/dia nos seres humanos. Com base nestes resultados *in vitro*, não é esperado que a administração concomitante de quetiapina com outros fármacos resulte numa inibição clinicamente significativa pela quetiapina, do metabolismo mediado pelo citocromo P450 do outro fármaco. Em estudos animais, a quetiapina parece induzir as enzimas do citocromo P450. No entanto, num estudo específico de interações em doentes psicóticos, não se registou um aumento da atividade do citocromo P450 após administração de quetiapina.

#### Eliminação

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

#### Populações especiais

##### Género

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

##### Idosos

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

##### Compromisso renal

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

##### Compromisso hepático

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

##### População pediátrica

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

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 confirmadas por investigação clínica a longo prazo:

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

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo

Celulose, microcristalina

Citrato de sódio

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Hipromelose 2208

#### Revestimento

Hipromelose 2910

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172) (comprimidos de 50 mg, 200 mg e 300 mg)

Óxido de ferro vermelho (E172) (comprimidos de 50 mg)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de policlorotrifluoretileno e polivinilcloreto com alumínio.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
 Rua Humberto Madeira, 7  
 Queluz de Baixo  
 2730-097 Barcarena  
 Portugal  
 Tel.: +351 21 434 61 00  
 Fax: +351 21 434 61 92  
 E-mail: [direccao.tecnica@astrazeneca.com](mailto:direccao.tecnica@astrazeneca.com)

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

N.º de registo: 5178165 – 10 Comprimidos de libertação prolongada, 50 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085212 – 60 Comprimidos de libertação prolongada, 50 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

APROVADO EM 04-10-2018 INFARMED
---------------------------------------

N.º de registo: 5168455 – 10 Comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5456033 – 30 Comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5168463 – 60 Comprimidos de libertação prolongada, 150 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085220 – 10 Comprimidos de libertação prolongada, 200 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085238 – 60 Comprimidos de libertação prolongada, 200 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085246 – 10 Comprimidos de libertação prolongada, 300 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085253 – 60 Comprimidos de libertação prolongada, 300 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

N.º de registo: 5085261 – 60 Comprimidos de libertação prolongada, 400 mg, blister PCTFE/PVC-Alu

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

Data da primeira autorização: 29 janeiro 2008 (doses de 50mg, 200mg, 300mg e 400mg)

Data da primeira autorização: 31 dezembro 2008 (dose de 150mg)

Data da última renovação: 14 novembro 2013

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO