Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 25mg Filmtabletten	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 100 mg Filmtabletten	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 150 mg Filmtabletten	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 200 mg Filmtabletten	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 300 mg Filmtabletten	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL 4-Day Starter Pack	25mg Filmtabletten +100mg Filmtabletten +200mg Filmtabletten	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL XR 50 mg Retardtabletten	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL XR 150 mg Retardtabletten	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL XR 200 mg Retardtabletten	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL XR 300 mg Retardtabletten	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	SEROQUEL XR 400 mg Retardtabletten	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL Starter Pack	25mg +100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL 4-Day Starter Pack	25mg +100mg +200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	25 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL PROLONG 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL 4-Day Starter Pack	25mg +100mg +200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL PROLONG	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL PROLONG	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL PROLONG	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL PROLONG	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S Denmark	SEROQUEL PROLONG	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Estónia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Estónia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL PROLONG	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL PROLONG	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL PROLONG	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL PROLONG	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	SEROQUEL PROLONG	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cedex France	XEROQUEL LP	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cedex France	XEROQUEL LP	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cedex France	XEROQUEL LP	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cedex France	XEROQUEL LP	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON Cedex France	XEROQUEL LP	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL 25 mg Filmtabletten	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL 100 mg Filmtabletten	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL 200 mg Filmtabletten	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL 300 mg Filmtabletten	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL PROLONG 50 mg Retardtabletten	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL PROLONG 150 mg Retardtabletten	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL PROLONG 200 mg Retardtabletten	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL PROLONG 300 mg Retardtabletten	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	SEROQUEL PROLONG 400 mg Retardtabletten	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL 3-Day Starter Pack	25mg +100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL 4-Day Starter Pack	25mg +100mg +200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest Bocskai út 134-146. Hungary	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest Bocskai út 134-146. Hungary	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest Bocskai út 134-146. Hungary	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest Bocskai út 134-146. Hungary	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest Bocskai út 134-146. Hungary	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S, Denmark	SEROQUEL PROLONG	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S, Denmark	SEROQUEL PROLONG	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S, Denmark	SEROQUEL PROLONG	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S, Denmark	SEROQUEL PROLONG	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Copenhagen S, Denmark	SEROQUEL PROLONG	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL 25 mg compresse rivestite con film	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL 100 mg compresse rivestite con film	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL 150 mg compresse rivestite con film	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL 200 mg compresse rivestite con film	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL 300 mg compresse rivestite con film	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	25mg +100mg +200mg (Confezione Starter)	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italy	SEROQUEL	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 100 mg apvalkotās tabletes	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 200 mg apvalkotās tabletes	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR 50 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR 150 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR 300 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR 400 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL Starter Pack	25mg +100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL 4-Day Starter Pack	25mg +100mg+200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgium	SEROQUEL XR	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL-25	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL-100	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL-150	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL-200	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL-300	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL 4-daagse startverpakking	6x 25mg + 3x 100mg+ 1x 200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL XR 50 mg	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL XR 150 mg	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL XR 200 mg	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL XR 300 mg	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	SEROQUEL XR 400 mg	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Quetiapine XR AstraZeneca 50 mg	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Quetiapine XR AstraZeneca 150 mg	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Quetiapine XR AstraZeneca 200 mg	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Quetiapine XR AstraZeneca 300 mg	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Quetiapine XR AstraZeneca 400 mg	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL DEPOT	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL DEPOT	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL DEPOT	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL DEPOT	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050 Etterstad 0601 OSLO, Norway	SEROQUEL DEPOT	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	25mg+ 100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL	25mg+ 100mg+ 200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL SR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL SR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL SR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL SR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	SEROQUEL SR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	ALZEN SR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	ALZEN SR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	ALZEN SR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	ALZEN SR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena, Portugal	ALZEN SR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL XR	400 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 25 mg filmsko obložene tablete	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 100 mg filmsko obložene tablete	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 200mg filmsko obložene tablete	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL 300mg filmsko obložene tablete	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL SR 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	Seroquel SR 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	SEROQUEL SR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL 25 mg comprimidos recubiertos con película	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL 100 mg comprimidos recubiertos con película	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL 200 mg comprimidos recubiertos con película	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL 300 mg comprimidos recubiertos con película	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL PROLONG 50mg Comprimidos de liberación prolongada	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL PROLONG 150 mg Comprimidos de liberación prolongada	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL PROLONG 200mg Comprimidos de liberación prolongada	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL PROLONG 300 mg Comprimidos de liberación prolongada	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	SEROQUEL PROLONG 400mg Comprimidos de liberación prolongada	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	25mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	150mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	200mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL	300mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XL	50mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XL	150mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XL	200mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XL	300mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	SEROQUEL XL	400mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Seroquel/Seroquel XR e nomes associados (ver Anexo I)

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico que, em conjunto com o respetivo metabolito ativo (a norquetiapina), interage com uma ampla gama de recetores dos neurotransmissores, incluindo a serotonina 5-hidroxitriptofano tipo 2 (5HT2A), a dopamina tipo 1 e tipo 2 (D1, D2), a histamina e os recetores adrenérgicos (essencialmente α1). O metabolito ativo, a norquetiapina, exibe uma maior afinidade pelo recetor da 5HT2A e é um inibidor do transportador da norepinefrina.

Tal como sucede com outros antipsicóticos, continua a desconhecer-se o mecanismo de ação exato da quetiapina, mas a combinação do antagonismo dos recetores com uma seletividade mais elevada para os 5HT2 em relação aos recetores D2 poderá contribuir para a sua atividade psicotrópica e propriedades estabilizadoras do humor.

O Seroquel (quetiapina) e o Seroquel XR (formulação de libertação prolongada de quetiapina) são utilizados no tratamento da esquizofrenia e perturbação bipolar, sendo o Seroquel XR também utilizado como tratamento adjuvante na depressão major.

O Seroquel foi aprovado pela primeira vez no Reino Unido em julho de 1997, e está disponível nas dosagens de 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg, sob a forma de comprimidos de libertação imediata. O Seroquel XR ou XL foi aprovado pela primeira vez nos Estados Unidos em maio de 2007, e está disponível nas dosagens de 50 mg, 150 mg, 200 mg e 400 mg, e sob a forma de comprimidos de libertação prolongada em todos os Estados-Membros (EM) da União Europeia (UE), à exceção da Bulgária e da Polónia. Foi aprovado através de procedimentos nacionais, procedimentos de reconhecimento mútuo (PRM) ou procedimentos descentralizados (PDC).

Devido à combinação das AIM concedidas por meio de PRM/PDC e de procedimentos nacionais, foram identificadas algumas informações divergentes na Informação do Medicamento (IM) relativamente ao Seroquel e ao Seroquel XR. Assim, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização da IM, estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no artigo 30.º, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE. Devido a decisões nacionais divergentes dos EM relativas à autorização dos medicamentos (e dos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre as IM autorizadas a nível nacional e, assim, harmonizar as IM divergentes em toda a UE.

O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências. A harmonização do RCM teve em linha de conta todas as orientações terapêuticas e regulamentares relevantes existentes na UE. A proposta apresentada pelo titular da AIM refletiu as mais recentes informações científicas.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Seroquel e o Seroquel XR estão indicados para tratamento da esquizofrenia e perturbação bipolar. O Seroquel XR está também indicado como tratamento adjuvante de episódios depressivos major em doentes com Perturbação Depressiva Major (PDM) que apresentaram uma resposta subótima a monoterapia antidepressiva.

- *tratamento da esquizofrenia*

De todos os EM da UE onde o Seroquel foi aprovado, apenas um apresentou uma redação diferente do RCM aprovado por PRM, ao incluir o seguinte texto adicional: «tratamento da psicose aguda e crónica,

incluindo esquizofrenia e episódios maníacos associados à perturbação bipolar». O CHMP apoiou a decisão tomada pelo titular da AIM de que a redação harmonizada para esta indicação deveria ser alinhada com o texto do RCM aprovado por PRM, ou seja, separando as indicações «Esquizofrenia» e «Episódios maníacos na perturbação bipolar». O tratamento da psicose aguda e crónica é uma indicação mais ampla e, como tal, deve ser adequadamente consubstanciada. A Norma orientadora relativa à investigação clínica de medicamentos, incluindo preparações depot no tratamento da esquizofrenia (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1) não incentiva uma simples extrapolação dos ensaios da esquizofrenia para outra psicose. Por conseguinte, a redação harmonizada para esta indicação é «Tratamento da esquizofrenia».

A redação do Seroquel XR apresentava uma divergência num EM, no qual o texto «Tratamento da esquizofrenia, incluindo prevenção de recidivas em doentes com esquizofrenia, estáveis em terapêutica continuada com o Seroquel XR» fora omitido, em comparação com o RCM resultante do PRM. O CHMP concluiu que não era aceitável incluir esta redação no texto harmonizado, na medida em que a prevenção das recidivas é considerada como fazendo parte das boas práticas clínicas no tratamento da esquizofrenia e, como tal, não é necessário que tal seja claramente especificado na secção da indicação terapêutica do RCM. A redação harmonizada para esta indicação é «Tratamento da esquizofrenia».

- *tratamento da perturbação bipolar*
    - *para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar*

Em quatro EM, a redação «moderados a graves» estava ausente da indicação terapêutica. Os estudos clínicos essenciais para esta indicação foram realizados numa população de doentes com episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar. A redação harmonizada para o RCM e presente na maioria dos EM da UE, ou seja, «moderados a graves», é considerada adequada e fornece informações úteis ao médico prescritor quanto à população de doentes que beneficiará da toma do Seroquel.

    - *para o tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar*

A indicação «episódios depressivos major» no RCM resultante do PRM foi aprovada em novembro de 2008, quando a indicação para depressão bipolar foi aprovada pela primeira vez. Contudo, foi identificada uma redação divergente em sete EM nos quais «major» estava em falha na indicação. Por conseguinte, o texto harmonizado acordado é «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.*

Três EM tinham a redação «Para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos, mistos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina», ao passo que outros vinte EM apresentavam o atual RCM aprovado por PRM, sem a palavra «mistos».

Os dados limitados disponíveis sobre o tratamento de episódios mistos não foram concebidos para investigar a eficácia/segurança da quetiapina em episódios mistos e apresentaram apenas uma tendência positiva não significativa neste subgrupo. Por conseguinte, o texto harmonizado acordado é «*para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar, em doentes cujos episódios maníacos ou depressivos responderam ao tratamento com quetiapina*».

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Em diversos EM, existiam discrepâncias na secção 4.2 devido às diferenças nas indicações. Adicionalmente, as recomendações para o aumento da dose e para a dose diária em algumas

indicações, ou seja, esquizofrenia, episódios moderados a graves na perturbação bipolar e episódios depressivos major na perturbação bipolar, diferiam entre os EM. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente idosos e doentes pediátricos, administração com/sem alimentos.

Todas as divergências foram identificadas e foi acordado que o texto harmonizado deveria ser alinhado com a redação do RCM resultante do PRM para o Seroquel e o Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Risco metabólico

As informações incluídas nesta secção estavam, na sua maioria, em consonância com o RCM do Seroquel e do Seroquel XR em todos os EM. Contudo, o CHMP recomendou a deslocação desta advertência para um local mais proeminente nesta secção, com o propósito de aumentar a consciência do risco de desenvolvimento da síndrome metabólica associada ao tratamento com a quetiapina.

Além do mais, o CHMP solicitou a introdução de alterações adicionais nesta secção, com o propósito de incluir informações relativas à necessidade de realizar um rastreio dos parâmetros metabólicos, ou seja, peso, glucose e lípidos, antes do início do tratamento e regularmente durante a terapêutica. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Sonolência e tonturas

Em dois EM, o cabeçalho era «Sonolência» ao invés de «Sonolência e tonturas». Este ponto foi agora harmonizado. O CHMP concluiu que esta advertência incluía informações redundantes relativas à hipotensão ortostática e tonturas relacionadas, na medida em que repetia informações já incluídas sob o subcabeçalho Cardiovascular (agora Hipotensão ortostática). Por conseguinte, o conteúdo foi reformulado e harmonizado em todos os EM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Hipotensão ortostática

As informações incluídas nesta secção estavam, na sua maioria, em consonância com o RCM do Seroquel e do Seroquel XR em todos os EM. Contudo, parte das informações nesta secção foi transferida do cabeçalho «Sonolência», conforme explicado acima. Acordou-se que a advertência relacionada com o aspeto cardiovascular passaria, a partir de agora, a estar incluída sob este cabeçalho, ou seja, «hipotensão ortostática», cuja designação foi alterada. Apesar de não existirem divergências significativas a nível da redação, acordou-se em redigir um texto mais conciso relativamente ao aspeto cardiovascular, para impedir a redundância no caso de informações específicas do medicamento para o prescritor ao invés de conhecimentos comuns sobre os sintomas e as consequências da hipotensão ortostática. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Neutropenia grave e agranulocitose

As informações incluídas nesta secção eram, na sua maioria, consistentes nos RCM de todos os EM. Não obstante, considerou-se que as informações relacionadas com o risco de agranulocitose eram pouco claras. Por conseguinte, esta advertência foi reformulada de modo a indicar claramente que os doentes têm de notificar de imediato o surgimento de sintomas consistentes com agranulocitose ou infeção, durante a terapêutica com o Seroquel, e que, na ausência de fatores de predisposição, os

médicos devem providenciar a contagem de glóbulos brancos (GB) e a contagem absoluta de neutrófilos (CAN).

Além disso, o titular da AIM reviu dados relativos a este risco e confirmou não existirem casos fatais de agranulocitose no conjunto de dados dos ensaios clínicos. Contudo, e na medida em que existiam notificações de casos fatais de agranulocitose pós-comercialização no mercado, a redação harmonizada reflete essas informações.

Foi removido o texto redundante que dizia respeito ao desaparecimento da leucopenia e/ou neutropenia após a cessação do tratamento com a quetiapina porque a recuperação é referida mais à frente no mesmo parágrafo, ou seja, «Os doentes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de infeção e as contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas (até excederem 1,5 X 109/l)».

Por último, foi introduzida uma alteração administrativa no cabeçalho da secção, e a frequência da neutropenia grave foi alterada por forma a manter a consistência com as informações atualmente incluídas na Secção 5.1 do RCM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Cardiomiopatia e miocardite

A advertência relativamente à cardiomiopatia e miocardite foi incluída através de uma alteração de tipo II, a qual foi finalizada no decorrer da avaliação deste procedimento de consulta iniciado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE. A redação aprovada pela alteração é a seguinte: «*Foi notificada a ocorrência de cardiomiopatia e miocardite em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização no mercado; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com a quetiapina. O tratamento com a quetiapina deve ser reavaliado nos doentes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardite».* Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Efeitos hepáticos

Apenas um EM tinha uma advertência relacionada com os efeitos hepáticos. Na advertência, afirmava-se que *«No caso de desenvolvimento de icterícia, a quetiapina deve ser suspensa».* Os RCM dos outros EM não incluem esta informação.

A icterícia é um acontecimento adverso raro da quetiapina (na secção 4.8 do RCM). A descontinuação da medicação antipsicótica em doentes estabilizados é bastante preocupante, bem como o desenvolvimento de icterícia. A proposta do titular da AIM para a harmonização não apoiou esta advertência. Na medida em que o titular da AIM já se tinha comprometido em apresentar uma revisão cumulativa sobre os efeitos hepáticos no RPS de setembro de 2014, o CHMP concluiu que a redação harmonizada relacionada com os efeitos hepáticos deve ser avaliada e acordada no próximo RPS.

Obstipação e obstrução intestinal

A redação relativa a «Obstipação e obstrução intestinal» já se encontrava harmonizada. Contudo, o CHMP solicitou o reforço adicional desta advertência relativamente à necessidade de tratar doentes com obstrução intestinal/íleo, com a adição de monitorização apertada e cuidados urgentes. Por conseguinte, foi adicionada a seguinte redação: «Os d*oentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização apertada e cuidados urgentes».* Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Outras advertências desta secção, ou seja, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, convulsões, interações, peso, hiperglicemia e doentes idosos com psicose associada a demência e disfagia, foram também harmonizadas em termos de divergências menores identificadas entre o RCM aprovados nos diversos EM. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

Após uma comparação da secção 4.5 atual, os RCM do Seroquel e do Seroquel XR aprovados por meio de um procedimento nacional versus o mais recente RCM aprovado por PRM do Seroquel e do Seroquel XR, foram observadas poucas divergências. Essencialmente, estas referem-se a informações em falta sobre crianças e adolescentes que receberam valproato, quetiapina ou ambos, tendo sido detetada uma incidência mais elevada de leucopenia e neutropenia no grupo de associação versus os grupos de monoterapia. Concluiu-se que a redação harmonizada relacionada com a secção 4.5 é o RCM resultante do PRM já aprovado do Seroquel e do Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

No início deste procedimento, a redação da secção 4.6 esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM. A redação em avaliação no procedimento de alteração foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

A redação proposta estava em consonância com a diretriz atual e foi possível estabelecer uma clara distinção entre os dados relevantes para o primeiro trimestre (potencial para anomalias congénitas) e para o terceiro trimestre (efeitos de privação neonatais). As discussões que tiveram lugar centraram-se sobretudo à volta do volume de dados atualmente disponíveis para o primeiro trimestre.

Nos últimos anos, foram publicados vários estudos clínicos (por exemplo, Haberman et al 2013) indicando não existir qualquer risco teratogénico substancial devido à utilização de antipsicóticos atípicos. Fontes comuns (Briggs et al., 2011; Base de Dados Reprotox) reviram diversas notificações de casos e algumas publicações dedicadas a uma série limitada de gravidezes. O CHMP teve em linha de conta todos os dados disponíveis relativos a mais de 300 casos de exposição durante a gravidez. Os dados limitados disponíveis não indicam um risco de anomalias congénitas. Com base nos dados disponíveis, o CHMP concluiu não ser possível chegar a qualquer conclusão definitiva relativamente ao risco durante a gravidez. O texto final foi acordado no âmbito deste procedimento de harmonização e teve em linha de conta a diretriz fornecida na Norma orientadora relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMEA/CHMP/203927/2005), que refere os dados disponíveis e a ausência de efeitos teratogénicos até agora, mas declara também não ser possível chegar a qualquer conclusão relativamente aos riscos.

Conforme explicado na secção 5.3 do RCM, estudos em animais demonstraram a existência de toxicidade reprodutiva.

Na parte relativa ao aleitamento, afirma-se que o grau de excreção no leite não é consistente. Não foi fornecida qualquer revisão da literatura que fundamente essa conclusão. Sabe-se que a excreção no leite é baixa. De um modo geral, a dose infantil é inferior em 0,5 % à dose materna, muitas vezes ainda mais baixa. Contudo, na medida em que os dados disponíveis são muito limitados, recomenda-se, por conseguinte, a necessidade de tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com o Seroquel tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

O facto de a quetiapina não ter sido estudada na fertilidade humana está agora harmonizado neste subcabeçalho. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Esta secção foi atualizada sob a forma das reações adversas enumeradas de acordo com o modelo QRD. Esta secção foi também adicionalmente alterada para refletir as informações já incluídas no

folheto informativo relativas à possibilidade de ocorrência de exacerbação da diabetes pré-existente. A redação final harmonizada abordou todas as discrepâncias identificadas, por exemplo, diferenças na frequência dos acontecimentos adversos notificados, como a rinite. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 4.9 – Sobredosagem

No início deste procedimento, a redação da secção 4.9 esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM. A redação em avaliação foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

O CHMP teve oportunidade para fornecer observações, mais especificamente, o CHMP solicitou ao titular da AIM a eliminação de informações relativamente à dose fatal, na medida em que não está em consonância com a norma orientadora relativa ao RCM. O texto harmonizado proposto reflete de forma mais precisa os dados e os conhecimentos atuais sobre o Seroquel e o Seroquel XR. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

No início deste procedimento, a redação desta secção esteve em avaliação numa alteração de tipo II do PRM A redação em avaliação foi fornecida no âmbito das respostas do titular da AIM à lista de perguntas do CHMP deste procedimento de harmonização nos termos do artigo 30.º.

O CHMP fez observações quanto à redação, sobretudo relativamente à afinidade pela serotonina 5HT1A e pelo transportador da norepinefrina (TNE) devido aos dados limitados atualmente disponíveis neste ponto. A redação final acordada faz parte dos RCM harmonizados para o Seroquel e para o Seroquel XR. Consulte o Anexo III.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

Todos os EM apresentam uma redação equivalente ou semelhante nos RCM do Seroquel e do Seroquel XR em termos de absorção, distribuição, eliminação, sexo, idosos e compromisso renal. Foram identificadas informações divergentes num EM, sobretudo relativamente ao compromisso hepático e à população pediátrica. O titular da AIM propôs o texto harmonizado de acordo com o RCM resultante do PRM, o qual reflete os conhecimentos e dados atuais sobre o Seroquel e o Seroquel XR. A redação foi totalmente aprovada pelo CHMP. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Todos os EM apresentam uma redação equivalente ou semelhante nos RCM do Seroquel e do Seroquel XR em termos de dados de segurança pré-clínica. Contudo, o CHMP considerou ser redundante a frase relativa à necessidade de se considerar a relação entre os benefícios e os riscos da quetiapina e, por conseguinte, concluiu em removê-la. Foram introduzidas alterações adicionais nesta secção na sequência de modificações feitas na secção 4.6. Consulte o RCM do Seroquel e do Seroquel XR no Anexo III.

Folheto Informativo (FI)

Após todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo foi alterado. Deste modo, o CHMP concluiu com o texto final do FI. Consulte a Informação do Medicamento para o Seroquel e para o Seroquel XR e nomes associados, no Anexo III.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. Em resultado deste procedimento de harmonização, o Módulo 3 foi atualizado com o propósito de harmonizar as informações entre os Estados-Membros. O fabrico e o controlo tanto da substância ativa como do produto acabado estão em conformidade com as normas orientadoras do CHMP/ICH. A qualidade do medicamento é considerada satisfatória.

Com base na revisão de dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Seroquel/Seroquel XR e nomes associados.

Foi também adotado um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do Seroquel/Seroquel XR e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Seroquel e ao Seroquel XR e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas, posologia e modo de administração e advertências e precauções especiais de utilização, bem como às restantes secções dos RCM,
- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento,
- o Comité concluiu com a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folhetos Informativos proposta pelos titular da Autorização de Introdução no Mercado.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Seroquel e o Seroquel XR e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, Rotulagem e folheto informativo

Nota:

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

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

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

Para lista completa de excipientes ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Os comprimidos de Seroquel 25 mg são cor de pêssego, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 25 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 100 mg são de cor amarela, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 100 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 150 mg são de cor amarela pálida, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 150 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 200 mg são de cor branca, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 200 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 300 mg são de cor branca, em forma de cápsula e têm a gravação SEROQUEL numa das faces e 300 na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Seroquel está indicado para:

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Seroquel pode ser administrado, com ou sem alimentos.

Adultos:

Para o tratamento da esquizofrenia

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

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

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

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

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

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

Para a prevenção das recorrências na perturbação bipolar

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

Idosos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neutropenia grave e agranulocitose:
Foi notificada neutropenia grave (contagem de neutrófilos <0,5X10^9/L) em ensaios clínicos com quetiapina. A maioria dos casos de neutropénia grave ocorreu nos dois meses após início da terapêutica com quetiapina. Não existiu aparente relação com a dose. Durante a experiência pós-comercialização, alguns casos foram fatais. Os possíveis fatores de risco para a neutropenia incluem contagem de leucócitos (WBC) baixa pré-existente e história de neutropenia induzida por fármacos. No entanto, ocorreram alguns casos de neutropenia em doentes sem fatores de risco pré-existentes. A quetiapina deve ser suspensa em doentes com uma contagem de neutrófilos <1,0 X 10^9/L. Os doentes devem ser observados para sinais e sintomas de infeção, e as contagens de neutrófilos devem ser seguidas (até excederem 1,5 X 10^9/L) (ver secção 5.1).

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

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

Interações
Ver também secção 4.5.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obstipação e obstrução intestinal
A obstipação representa um fator de risco para a obstrução intestinal. Foram notificados casos de obstipação e obstrução intestinal com quetiapina (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Estes incluem casos fatais em doentes com risco acrescido de obstrução intestinal, incluindo doentes em tratamento com medicação concomitante múltipla que diminui a motilidade intestinal e/ou que podem não notificar sintomas de obstipação. Os doentes com obstrução intestinal/íleo devem ser tratados com monitorização cuidaddosa 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 trigliceridos aumentados (ver secção 4.4), cálculos biliares e consumo de álcool.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Primeiro trimestre

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

Terceiro trimestre

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

Tabela 1 RAMs associadas ao tratamento com quetiapina

A frequência dos acontecimentos adversos está convencionada da seguinte maneira: Muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥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[22]	Leucopenia[1,28], número de neutrófilos diminuído, eosinófilos aumentados[27]	Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas diminuído[13]	Agranulocitose[26]		Neutropenia[1]
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas cutâneas)		Reação anafilática[5]	
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia[15], diminuição da T4 total[24], diminuição da T4 livre[24], diminuição da T3 total[24], aumento da TSH[24]	Diminuição da T3 livre[24], hipotiroidismo[21]		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento dos níveis séricos de trigliceridos[10,30], aumento do colesterol total (predominantemente o LDL-colesterol)[11,30], diminuição do HDL-colesterol[17,30], aumento de peso[8,30]	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicemicos[6,30]	Hiponatremia[19], Diabetes Mellitus[1,5]	Sindrome metabólico[29]	Exacerbação da diabetes pré-existente	
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,	Disartria	Convulsões[1], síndrome das pernas irrequietas,			

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

1. Ver secção 4.4.

2. Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.
3. Foram observadas elevações assintomáticas (alteração do valor normal para >3X LSN (Limite Superior Normal) em qualquer altura) nas transaminases séricas (ALT, AST) ou nos níveis de gama-GT em alguns doentes tratados com quetiapina. Estas elevações foram geralmente reversíveis com a continuação do tratamento com quetiapina.
4. Tal como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa adrenérgica, a quetiapina pode frequentemente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, em alguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
5. O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização.
6. Glucose no sangue em jejum ≥126mg/dL (≥7,0 mmol/L) ou glucose no sangue pós-prandial ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) em pelo menos uma ocasião.
7. Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar
8. Com base no aumento >7% da massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento em adultos.
9. Os seguintes sintomas de abstinência, foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos agudos controlados com placebo em monoterapia, que avaliaram como sintomas de abstinência: insónia, náuseas, cefaleia, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente uma semana após a suspensão.
10. Triglicéridos ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (doentes ≥18 anos de idade) ou ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião.
11. Colesterol ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (doentes ≥18 anos de idade) ou ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento ≥30 mg/dL (≥0,769 mmol/L) no colesterol LDL. A variação média entre doentes que sofreram este aumento foi de 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L).
12. Ver texto abaixo.
13. Plaquetas ≤100x10^9/L em pelo menos uma ocasião.
14. Tendo como base as notificações de acontecimentos adversos em ensaios clínicos, de aumento da creatina fosfoquinase no sangue não associado à síndrome maligna dos neurolépticos.
15. Níveis de prolactina (doentes >18 anos de idade): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >30 mcg/L (>1304,34 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura.
16. Pode originar quedas.
17. Colesterol HDL: homens <40 mg/dL (1,025 mmol/L); mulheres <50 mg/dL (1,282 mmol/L) em qualquer momento.
18. Incidência de doentes com QTc alterado de <450 mseg para ≥450 mseg com um aumento de ≥30 mseg. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes que sofreram uma alteração para um nível clinicamente significativo foi similar entre a quetiapina e placebo.
19. Alteração de valores >132 mmol/L para ≤132 mmol/L pelo menos em uma situação.
20. Foram notificados casos de ideação suicida e comportamentos suicidas durante a terapêutica com quetiapina ou logo após interrupção da terapêutica (ver Secções 4.4 e 5.1).
21. Ver secção 5.1.
22. A diminuição da hemoglobina para ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) nos homens, ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer ocasião foi -1,50 g/dL.
23. Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
24. Com base em alterações desde o valor inicial, normal, até valores com potencial clinicamente relevante a qualquer momento, após o valor inicial em todos os ensaios clínicos. Alterações na T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidas como <0,8 x LLN (pmol/L) e alterações da TSH >5 mIU/L a qualquer momento.
25. Com base no aumento da taxa de vómito em doentes idosos (≥65 anos de idade).

26. Baseado nas alterações dos valores iniciais de neutrófilos de ≥1,5 x 10^9/L, para <0,5 x 10^9/L a qualquer momento durante o tratamento e baseado em doentes com neutropenia grave (<0,5 X 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 eosinofilos estão definidas como >1x10^9 células/L em qualquer momento.
28. Baseado na alteração dos valores iniciais normais para valores potencialmente clinicamente relevantes em qualquer momento após valores iniciais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos glóbulos brancos estão definidas como ≤3X10^9 células/L em qualquer momento.
29. Baseado nas notificações de acontecimentos adversos de síndrome metabólico a partir de todos os ensaios clínicos com quetiapina.
30. Em alguns doentes, foi observado em estudos clínicos agravamento de mais do que um fator metabólico: peso corporal, glicemia e lípidos (ver secção 4.4).
31. Ver secção 4.6.
32. Pode ocorrer no inicio ou próximo do inicio do tratamento e estar associada com hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada na notificação de acontecimentos adversos de bradicardia e acontecimentos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.

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

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

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

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

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

1. Níveis de prolactina (doentes <18 anos de idade): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >26 mcg/L (>1130,428 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura. Menos de 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina para >100 mcg/L.
2. Baseado nas alterações acima dos limites clinicamente significativos (adaptado dos critérios do *National Institutes of Health*) ou aumentos >20 mmHg para a pressão sistólica ou >10 mmHg para a pressão diastólica em qualquer altura em dois ensaios clínicos de fase aguda (3-6 semanas) controlados com placebo realizados em crianças e adolescentes.

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

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas
De um modo geral, os sinais e sintomas notificados foram os resultantes de uma exacerbação dos efeitos farmacológicos conhecidos desta substância ativa, ou seja, sonolência e sedação, taquicardia e hipotensão. A sobredosagem pode levar ao prolongamento do intervalo QT, convulsões, estado de mal 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, Cardiovascular).

Tratamento da sobredosagem

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antipsicóticos
Código ATC: N05A H04

Mecanismo de ação:

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático ativo humano, a norquetiapina interagem com um largo número de recetores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os recetores cerebrais da serotonina ($5HT_2$) e da dopamina D_1 e D_2. Pensa-se que esta associação do antagonismo dos recetores com a maior seletividade para os recetores $5HT_2$ em relação aos recetores D_2, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Seroquel comparativamente com antipsicóticos típicos. A quetiapina e a norquetiapina não apresentam afinidade relevante para os recetores das benzodiazepinas mas têm elevada afinidade para os recetores histaminérgicos e alfa 1 adrenérgicos, afinidade moderada para os recetores alfa 2 adrenérgicos e afinidade moderada a alta para vários recetores muscarínicos. A inibição do TNE (transportador da norepinefrina) e a ação parcialmente agonista do recetor 5HT1A da norquetiapina pode contribuir para a eficácia terapêutica de Seroquel como antidepressivo.

Efeitos farmacodinâmicos:

A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, tal como a fuga condicionada. Também bloqueia a atividade dos agonistas dopaminérgicos, determinada quer pelo comportamento ou electrofisiologicamente e eleva as concentrações dos metabolitos de dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos recetores D_2.

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D_2 da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia para doses eficazes no bloqueio dos recetores D_2 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 exibe um risco distónico mínimo em macacos Cebus sensibilizados com haloperidol ou que tomaram contacto com o fármaco pela primeira vez, após administração aguda e crónica (ver secção 4.8).

Eficácia clínica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Num estudo a longo prazo (até 2 anos de tratamento) que avaliou a prevenção das recorrências em doentes com episódios de humor maníacos, mistos ou depressivos, a quetiapina foi superior ao placebo ao aumentar o tempo até à recorrência de qualquer episódio de alteração de humor (maníaco, misto ou depressivo), em doentes com perturbação bipolar I. O número de doentes com alteração de humor foi 91 (22,5%) no grupo da quetiapina, 208 (51,5%) do grupo com placebo e 95 (26,1%) no grupo de tratamento com lítio, respetivamente. Em doentes que responderam à quetiapina, quando se compara o tratamento continuado com quetiapina com a mudança de tratamento para lítio, os resultados indicam que a mudança para tratamento com lítio não parece estar associada com o aumento de tempo até à recorrência de um episódio de alteração de humor. Ensaios clínicos demonstraram que Seroquel é eficaz na esquizofrenia e mania quando administrado duas vezes ao dia, apesar da quetiapina ter uma semivida farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Este facto foi posteriormente apoiado pelos dados obtidos a partir de um estudo de tomografia de emissão de positrões (TEP), que permitiu identificar que a ocupação dos recetores $5HT_2$ e D_2 pela quetiapina se mantém durante 12 horas. Não foram avaliadas a segurança e a eficácia para doses superiores a 800 mg/dia.

Segurança clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

<u>Eficácia clínica</u>

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

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

No estudo da esquizofrenia, a diferença a partir dos valores iniciais da pontuação total da PANSS (ativo menos placebo), com base na alteração da média dos Mínimos Quadrados, foi –8,16 para Seroquel 400 mg/dia e –9,29 para Seroquel 800 mg/dia. Nem na dose menor (400 mg/dia) nem no regime de dose mais elevado (800 mg/dia), a quetiapina foi superior ao placebo, no que respeita à percentagem de doentes a atingirem uma resposta, definida como uma redução ≥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 ≥7% relativamente ao peso inicial no braço ativo vs placebo foram 17% vs 2,5% nos estudos da esquizofrenia e mania bipolar e 12,5% vs 6% no estudo da depressão bipolar. As taxas de acontecimentos relacionados com suicídio no braço ativo vs placebo foram 1,4% vs 1,3% no estudo da esquizofrenia, 1,0% vs 0% no estudo da mania bipolar e 1,1% vs 0% no estudo da depressão bipolar. Durante o período alargado de seguimento após tratamento, registaram-se dois acontecimentos adicionais relacionados com suicídio em dois doentes, no estudo da depressão bipolar; um dos doentes encontrava-se a fazer tratamento com quetiapina na altura em que ocorreu o evento.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Biotransformação
A quetiapina é extensamente metabolizada pelo fígado, com uma excreção na urina e nas fezes de menos de 5% do composto de origem na forma inalterada, após a administração de quetiapina marcada radioativamente. Investigações *in vitro* estabeleceram que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A norquetiapina é principalmente formada e eliminada pela CYP3A4.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Num estudo de fertilidade em ratos, observou-se uma redução marginal da fertilidade do macho e pseudogravidez, prolongamento dos períodos de diestro, aumento do intervalo precoito 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
Povidona
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico tipo A
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/ alumínio.

Apresentações

Blisters:

Dosagem	*Embalagem*	*Blisters*
Comprimidos de 25 mg	*6 comprimidos*	*1 blister de 6 comprimidos*
	20 comprimidos	*2 blisters 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*
		12 blisters de 5 comprimidos
	100 comprimidos	*10 blisters de 10 comprimidos*

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

27 de abril 1998

12-outubro-2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel 25 mg comprimidos revestidos por película
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel 25 mg

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel 25 mg comprimidos revestidos por película
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)
180 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)
240 comprimidos revestidos por película (comprimidos apenas de 150 mg e 300 mg)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – Embalagem combinada de 3 dias

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel 25 mg e 100 mg comprimidos revestidos por película
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

8 comprimidos revestidos por película

Embalagem combinada

Esta embalagem contém:
6x25 mg comprimidos revestidos por película
2x100 mg comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel 25 mg e 100 mg

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

BLISTER **Embalagem combinada de 3 dias**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel 25 mg e 100 mg comprimidos
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – Embalagem combinada de 4 dias

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

Embalagem combinada

Esta embalagem contém:
6x25 mg comprimidos revestidos por película
3x100 mg comprimidos revestidos por película
1x200 mg comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30ºC.

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

13. NÚMERO DO LOTE

LOT

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel 25 mg, 100 mg e 200 mg

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

BLISTER - Embalagem combinada de 4 dias

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel 25 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

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

quetiapina

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

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

1. O que é Seroquel e para que é utilizado

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Seroquel

Não tome Seroquel:
- Se tem alergia (hipersensibilidade) à quetiapina ou a qualquer outro componente de Seroquel (ver secção 6: Outras informações).

- Se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - alguns medicamentos para o VIH.
  - medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
  - eritromicina ou claritromicina (para infeções).
  - nefazodona (para a depressão).

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

Estas situações podem ser causadas por este tipo de medicamento.

Informe o seu médico assim que possível se tem:

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

Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão

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

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

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

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

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

Não tome Seroquel se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- Alguns medicamentos para o VIH.
- Medicamentos do tipo azol (para infeções fúngicas).
- Eritromicina ou claritromicina (para infeções).
- Nefazodona (para a depressão).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Como tomar Seroquel

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

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

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

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

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

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

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

Se parar de tomar Seroquel
Se parar de tomar Seroquel repentinamente, poderá não conseguir dormir (insónias), poderá sentir-se doente (náuseas) ou poderá sentir dores de cabeça, diarreia, 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 pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Erupção da pele com manchas vermelhas irregulares (eritema multiforme).
- Reações alérgicas graves repentinas com sintomas tais como febre, pele com vesículas e pele descamada (necrólise epidérmica tóxica).
- Podem ocorrer sintomas de abstinência em recém-nascidos de mães que tomaram Seroquel durante a gravidez.

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

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

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

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

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

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

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. Aumentos na hormona prolactina podem, em casos raros, originar:
  - Rapazes e raparigas, mamas inchadas e produção inesperada de leite;
  - Raparigas, a ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.
- Aumento do apetite.
- Vómito.
- Movimentos musculares anormais. Estes incluem dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação (inquietação) ou rigidez muscular sem dor.
- Aumento da tensão arterial.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Sensação de fraqueza, desmaio (pode originar quedas).
- Nariz entupido.
- Sensação de irritabilidade.

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

5. Como conservar Seroquel

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Seroquel

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

Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: povidona, hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio tipo A, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio.
Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E171). Os comprimidos de 25 mg, 100 mg e 150 mg contêm também óxido de ferro amarelo (E172) e os comprimidos de 25 mg contêm óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Seroquel e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Seroquel 25 mg são cor de pêssego, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 25 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 100 mg são de cor amarela, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 100 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 150 mg são de cor amarela pálida, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 150 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 200 mg são de cor branca, biconvexos redondos e têm a gravação SEROQUEL 200 numa das faces.
Os comprimidos de Seroquel 300 mg são de cor branca, em forma de cápsula e têm a gravação SEROQUEL numa das faces e 300 na outra face.

Estão registadas para todas as dosagens embalagens de 20, 30, 50, 60 e 100 comprimidos. Adicionalmente, para a dosagem de 25 mg estão registadas embalagens de 6 comprimidos. Para as dosagens de 100 mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg estão registadas embalagens de 10, 90 comprimidos. Para as dosagens de 150 mg e 300 mg estão registadas embalagens de 120, 180 e 240 comprimidos. Está registada uma embalagem combinada para 3 dias com 8 comprimidos e uma embalagem combinada para 4 dias com 10 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

<[A ser completado nacionalmente]>

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

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

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

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

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

<[A ser completado nacionalmente]>

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada
Os comprimidos de Seroquel XR 50 mg são cor de pêssego e têm a gravação “XR 50” numa das faces
Os comprimidos de Seroquel XR 150 mg são de cor branca e têm a gravação “XR 150” numa das faces
Os comprimidos de Seroquel XR 200 mg são de cor amarela e têm a gravação “XR 200” numa das faces
Os comprimidos de Seroquel XR 300 mg são de cor amarela pálida e têm a gravação “XR 300” numa das faces
Os comprimidos de Seroquel XR 400 mg são de cor branca e têm a gravação “XR 400” numa das faces

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Seroquel XR está indicado para:

- tratamento da Esquizofrenia

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

- terapêutica de associação para episódios depressivos *major* em doentes com Perturbação Depressiva *Major* (PDM) que tiveram resposta subótima a monoterapia antidepressiva (ver Secção 5.1). Antes do início do tratamento, os médicos deverão considerar o perfil de segurança de Seroquel XR (ver Secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Adultos:

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

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

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

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

Para a prevenção das recorrências na perturbação bipolar

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

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

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

Substituição do tratamento com Seroquel comprimidos de libertação imediata:

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

Idosos:

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

doentes idosos comparativamente com os doentes mais jovens. Os doentes idosos devem iniciar a terapêutica com 50 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até à dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente.
Em doentes idosos com episódios depressivos *major* na PDM, a dosagem deve ser iniciada com 50 mg/dia nos Dias 1-3, aumentando para 100 mg/dia no Dia 4 e 150 mg/dia no Dia 8. Deverá ser utilizada a dose eficaz mais baixa, iniciada com 50 mg/dia. Com base na avaliação individual do doente, se for necessário um aumento da dose para 300 mg/dia, o mesmo não deve ser efetuado antes do Dia 22 do tratamento.

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sintomas extrapiramidais:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

quetiapina deve ser suspensa em doentes com uma contagem de neutrófilos <1,0 X 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 X 10^9/L) (ver secção 5.1).

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

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

Interações:
Ver também secção 4.5.

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

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

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

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

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

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

Doentes idosos com psicose associada a demência:
A quetiapina não está aprovada para o tratamento da psicose associada a demência.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A farmacocinética de valproato de sódio e quetiapina não sofreu uma alteração clinicamente relevante quando administrados concomitantemente. Num estudo retrospetivo 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 imunoensaios enzimáticos para a metadona e antidepressivos tricíclicos em doentes a tomar quetiapina. Os resultados questionáveis de imunoensaios de rastreio devem ser confirmados por uma técnica cromatográfica apropriada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Primeiro trimestre

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

Terceiro trimestre

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas com a quetiapina (≥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 (≥1/10), Frequentes (≥1/100, <1/10), Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), Raros (≥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[22]	Leucopenia[1,28], número de neutrófilos diminuído, eosinófilos aumentados[27]	Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas diminuído[13]	Agranulocitose[26]		Neutropenia[1]
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas cutâneas)		Reação anafilática[5]	
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia[15], diminuição da T4 total[24], diminuição da T4 livre[24], diminuição da T3 total[24], aumento da TSH[24]	Diminuição da T3 livre[24], hipotiroidismo[21]		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento dos níveis séricos de trigliceridos[10,30], aumento do colesterol total (predominantemente o LDL-colesterol)[11,30], diminuição do HDL-colesterol[17,30], aumento de peso[8,30]	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicemicos[6,30]	Hiponatremia[19], Diabetes Mellitus[1,5]	Sindrome metabólico[29]	Exacerbação da diabetes pré-existente	
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],	Disartria	Convulsões[1], síndrome das			

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
	cefaleia, sintomas extrapiramidais[1, 21]		pernas irrequietas, 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]		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia[23]	Rinite			
Doenças Gastro-intestinais	Boca seca	Obstipação, dispepsia, vómito[25]	Disfagia[7]	Pancreatite[1], obstrução intestinal/íleo		
Afeções hepatobiliares		Elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT)[3], aumento dos níveis de gama-GT[3]	Elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST)[3]	Icterícia[5], hepatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					Angioedema[5], Síndrome de Stevens-Johnson[5]	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Rabdomiólise	
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária			
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais						Síndrome neonatal de abstinência de fármacos[31]
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção sexual	Priapismo, galactorreia, inchaço mamário, distúrbios menstruais		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas de abstinência de terapêutica[1,9]	Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade, pirexia		Síndrome maligna dos neurolépticos[1], hipotermia		
Exames complementares de Diagnóstico				Aumento da creatina fosfoquinase no sangue[14]		

(1) Ver secção 4.4.
(2) Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.
(3) Foram observadas elevações assintomáticas (alteração do normal para >3 X LSN (Limite Superior Normal) a qualquer altura) nas transaminases séricas (ALT, AST) ou nos níveis de gama-GT em alguns doentes tratados com quetiapina. Estas elevações foram geralmente reversíveis com a continuação do tratamento com quetiapina.
(4) Tal como com outros antipsicóticos com atividade bloqueadora alfa adrenérgica, a quetiapina pode habitualmente induzir hipotensão ortostática, associada a tonturas, taquicardia e, em alguns doentes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose (ver secção 4.4).
(5) O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização com a formulação de comprimidos de libertação imediata de quetiapina.
(6) Glicemia em jejum ≥126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) ou glicemia pós-prandial ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) pelo menos numa ocasião.
(7) Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar.
(8) Com base no aumento >7% na massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as semanas iniciais de tratamento em adultos.
(9) Os seguintes sintomas de abstinência, foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos agudos em monoterapia, controlados com placebo, que avaliaram os sintomas de abstinência: insónia, náusea, cefaleia, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente 1 semana após a suspensão.
(10) Triglicéridos ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (doentes ≥18 anos de idade) ou ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião.
(11) Colesterol ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (doentes ≥18 anos de idade) ou ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (doentes <18 anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento ≥30 mg/dL(≥0,769 mmol/L) no colesterol LDL . A alteração média entre doentes com este aumento foi 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L).
(12) Ver texto abaixo.
(13) Plaquetas ≤100x10^9/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 µg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >30 µg/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 mseg para ≥450 mseg com um aumento de ≥30 mseg. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes com alteração para níveis clinicamente significativos foi similar entre quetiapina e placebo.
(19) Alteração de valores >132 mmol/L para ≤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 ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) nos homens, ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer momento foi -1,50 g/dL.
(23) Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.
(24) Com base em alterações desde o valor inicial normal, até valores com potencial clinicamente relevante a qualquer momento, após o valor inicial em todos os ensaios clínicos. Alterações na T4 total, T4 livre, T3 total e T3 livre são definidos como <0,8 x LLN (pmol/L) e mudanças na TSH como >5 mIU/L a qualquer momento.
(25) Com base no aumento da taxa de vómito em doentes idosos (≥65 anos de idade).

(26) Baseado na alteração dos valores iniciais de neutrófilos de ≥1,5 x 10^9/L, para <0,5 x 10^9/L em qualquer momento durante o tratamento e baseado em doentes com neutropenia grave (< 0,5 X 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 eosinofilos estão definidas como >1x10^9células/L em qualquer momento.
(28) Baseado na alteração dos valores iniciais normais para valores com potencial clinicamente relevante em qualquer momento, após valores iniciais em todos os ensaios clínicos. As alterações nos glóbulos brancos estão definidas como ≤3X10^9células/L em qualquer momento.
(29) Baseado nas notificações de acontecimentos adversos de síndrome metabólico 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 inicio ou próximo do inicio do tratamento e estar associada com hipotensão e/ou síncope. Frequência baseada na notificação de acontecimentos adversos de bradicardia e acontecimentos relacionados em todos os ensaios clínicos com quetiapina.

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

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

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

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

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

1. Níveis de prolactina (doentes <18 anos de idade): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) nos homens; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) nas mulheres em qualquer altura. Menos de 1% dos doentes tiveram um aumento do nível de prolactina para >100 µg/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. Nota: A frequência é consistente com o observado em adultos, no entanto, pode estar associada a implicações clínicas diferentes em crianças e adolescentes, em comparação com os adultos.
4. Ver secção 5.1.

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

4.9 Sobredosagem

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

Tratamento da sobredosagem

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

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

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação:

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático ativo humano, a norquetiapina, interagem com um largo número de recetores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os recetores cerebrais da serotonina ($5HT_2$) e da dopamina D_1 e D_2. Pensa-se que esta associação do antagonismo dos recetores e a maior seletividade para os recetores $5HT_2$ em relação aos recetores D_2, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Seroquel comparativamente com os antipsicóticos típicos. A quetiapina e a norquetiapina não apresentam afinidade relevante para os recetores das benzodiazepinas mas têm elevada afinidade para os recetores histaminérgicos e alfa 1 adrenérgicos, afinidade moderada para os recetores alfa 2 adrenérgicos e afinidade moderada a alta para vários recetores muscarínicos. A inibição do NET (transportador da norepinefrina) e a ação parcialmente agonista do recetor $5HT_1A$ da norquetiapina pode contribuir para a eficácia terapêutica de Seroquel XR como antidepressivo.

Efeitos farmacodinâmicos:
A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica, tal como fuga condicionada. Também bloqueia a ação dos agonistas da dopamina, determinada quer pelo comportamento ou electrofisiologicamente, e eleva as concentrações do metabolito da dopamina, um índice neuroquímico do bloqueio dos recetores D_2.

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D_2 da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia, para doses eficazes no bloqueio dos recetores D_2 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 exibe um risco distónico mínimo em macacos Cebus sensibilizados com haloperidol ou que tiveram contacto com o fármaco pela primeira vez, após administração aguda e crónica (ver Secção 4.8).

Eficácia clínica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Episódios depressivos *major* na PDM

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

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

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

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

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

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

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

Segurança clínica

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

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

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

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

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

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

Em todos os ensaios clínicos de curta duração em monoterapia controlados com placebo, em doentes com uma contagem de neutrófilos de base ≥1,5 X 10^9/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência de alteração para contagem de neutrófilos para <1,5 X 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 X 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 ≥ 1,5 X 10^9/L, a incidência de pelo menos uma ocorrência de alteração de contagem de neutrófilos para <1,5 x 10^9/L foi de 2,9% e para <0,5 X 10^9/L foi 0,21% em doentes tratados com quetiapina.

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

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

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

População pediátrica

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de policlorotrifluoretileno e polivinilcloreto com alumínio.

Dosagem dos comprimidos	*Dimensão da embalagem*	*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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 50 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel XR 50 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 50 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 150 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel XR 150 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 150 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 200 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel XR 200 mg

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 200 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 300 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel XR 300 mg

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 300 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 400 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

[A ser completado nacionalmente]

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

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Seroquel XR 400 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Seroquel XR 400 mg comprimidos de libertação prolongada
quetiapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

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

quetiapina

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

Neste folheto:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Advertências e precauções

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

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

Estas situações podem ser causadas por este tipo de medicamento.

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

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

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

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

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

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

Outros medicamentos e Seroquel XR
Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Como tomar Seroquel XR

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

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

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

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

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

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

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

Se parar de tomar Seroquel XR
Se parar de tomar Seroquel XR repentinamente, poderá não conseguir dormir (insónias), poderá sentir-se doente (náuseas) ou poderá sentir dores de cabeça, diarreia, 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 XR pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Tonturas (pode originar quedas), dores de cabeça, boca seca.
- Sensação de sonolência (o que poderá desaparecer ao longo do tempo durante o tratamento com Seroquel XR) (pode originar quedas).
- Sintomas de abstinência da terapêutica (sintomas que ocorrem quando para de tomar Seroquel XR) incluindo não conseguir dormir (insónia), sensação de doença (náuseas), dores de cabeça, diarreia, vómitos, tonturas e irritabilidade. É aconselhável uma interrupção gradual durante um período de pelo menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.
- Movimentos musculares anormais. Estes podem incluir dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação ou rigidez muscular sem dor.
- Alterações nas quantidades de algumas gorduras (triglicéridos e colesterol total).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Batimento cardíaco rápido.
- Sentir palpitações cardíacas, aceleradas, ou batimento irregular.
- Prisão de ventre, mal-estar de estômago (indigestão).
- Sensação de fraqueza.
- Inchaço dos braços ou pernas.
- Tensão arterial baixa quando está de pé. Isto pode causar tonturas ou desmaio (pode originar quedas).
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Visão turva.
- Sonhos anormais e pesadelos.
- Aumento do apetite.
- Sensação de irritabilidade.
- Perturbações da fala e da linguagem.
- Pensamentos suicidas e agravamento da sua depressão.
- Falta de ar.
- Vómitos (principalmente nos idosos).
- Febre.
- Alterações na quantidade de hormona da tiroide no seu sangue.
- Diminuição do número de alguns tipos de células sanguíneas.
- Aumento da quantidade de enzimas do fígado, medidas no sangue.
- Aumento da quantidade da hormona prolactina no sangue. O aumento da hormona prolactina pode, em casos raros, causar o seguinte:
    - Mamas inchadas e produção inesperada de leite nos homens e nas mulheres.
    - Ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares nas mulheres.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Convulsões ou ataque epilético.
- Reações alérgicas que podem incluir protuberâncias (pápulas), inchaço da pele e à volta da boca.
- Sensações desagradáveis nas pernas (também conhecido por síndrome das pernas irrequietas).
- Dificuldades em engolir.
- Movimentos incontroláveis, principalmente da face ou língua.
- Disfunção sexual.
- Diabetes.
- Alteração na atividade do coração observada através do ECG (prolongamento do intervalo QT).

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

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

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

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):
- Erupção cutânea grave, vesículas ou manchas vermelhas na pele.
- Uma reação alérgica grave (designada por anafilaxia) que pode causar dificuldade em respirar ou choque.
- Inchaço rápido da pele, geralmente à volta dos olhos, lábios e garganta (angioedema).
- Uma condição grave com desenvolvimento de bolhas na pele, boca, olhos e órgãos genitais (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Secreção inadequada de uma hormona que controla o volume da urina.
- Lesão das fibras musculares e dores nos músculos (rabdomiólise).
- Agravamento da diabetes pré-existente.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Erupção da pele com manchas vermelhas irregulares (eritema multiforme).
- Reações alérgicas graves repentinas com sintomas tais como febre, pele com vesículas e pele descamada (necrólise epidérmica tóxica).
- Podem ocorrer sintomas de abstinência em recém-nascidos de mães que tomaram Seroquel XR durante a gravidez.

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

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

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

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

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

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

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Aumento da quantidade de uma hormona no sangue chamada prolactina. Aumentos na hormona prolactina podem, em casos raros, originar:
  - nos rapazes e raparigas mamas inchadas e produção inesperada de leite;
  - nas raparigas, a ausência de período menstrual ou períodos menstruais irregulares.
- Aumento do apetite.
- Vómito.
- Movimentos musculares anormais. Estes incluem dificuldade em iniciar movimentos musculares, tremor, agitação (inquietação) ou rigidez muscular sem dor.
- Aumento da tensão arterial.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Sensação de fraqueza, desmaio (pode originar quedas).
- Nariz entupido.
- Sensação de irritabilidade.

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

5. Como conservar Seroquel XR

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Seroquel XR

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

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

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

Qual o aspeto de Seroquel XR e conteúdo da embalagem

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

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
[A ser completado nacionalmente]

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

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

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

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

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