

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Quetamed 25 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 50 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 100 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 150 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 200 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 300 mg comprimidos revestidos por película  
Quetamed 400 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quetamed 25 mg contém 25 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente com efeito conhecido: 16,18 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 50 mg contém 50 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 32,36 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 100 mg contém 100 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 64,72 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 150 mg contém 150 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 97,08 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 200 mg contém 200 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 129,45 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 300 mg contém 300 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 194,17 mg de lactose (anidra) por comprimido  
Quetamed 400 mg contém 400 mg de quetiapina (na forma de fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 258,88 mg de lactose (anidra) por comprimido

Para lista completa de excipientes ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 25 mg são rosa e biconvexos redondos. Diâmetro: 6 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 50 mg são brancos e biconvexos redondos com uma ranhura num lado. Diâmetro: 8 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 100 mg são amarelos e biconvexos redondos com uma ranhura num lado. Diâmetro: 10 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 150 mg são brancos e biconvexos redondos. Diâmetro: 11 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 200 mg são brancos e biconvexos redondos com uma ranhura num lado. Diâmetro: 12 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 300 mg são brancos e biconvexos oblongos com uma ranhura num lado. Diâmetro maior: 20 mm

Diâmetro menor: 8 mm

Os comprimidos revestidos por película Quetamed 400 mg são brancos e biconvexos oblongos com uma ranhura nos dois lados.

Diâmetro maior: 21 mm

Diâmetro menor: 10 mm

50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg: O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

Quetamed 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.

Quetamed pode ser administrado, com ou sem alimentos.

Adultos:

Para o tratamento da esquizofrenia

Para o tratamento da esquizofrenia, Quetamed 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, Quetamed 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  
Quetamed 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, Quetamed 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 Quetamed 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, Quetamed 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 Quetamed tem várias indicações, o perfil de segurança deverá ser considerado em função do diagnóstico individual do doente e da dose a ser administrada.

##### População pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em estudos clínicos de curta duração controlados com placebo, em doentes com episódios depressivos major na perturbação bipolar, foi observado um risco acrescido de eventos relacionados com suicídio em doentes adultos jovens (com idade inferior a 25 anos) tratados com quetiapina comparativamente aos tratados com placebo (3,0% vs 0%, respetivamente). Um estudo retrospectivo de base populacional da quetiapina para o tratamento de doentes com transtorno depressivo maior mostrou um risco acrescido de lesão autoinfligida e suicídio em doentes de 25 a 64 anos sem um historial de lesão autoinfligida durante a utilização da quetiapina com outros antidepressivos.

#### Risco Metabólico

Dado o risco observado de agravamento do seu perfil metabólico, incluindo alterações no peso, glicemia (ver hiperglicemia) e lípidos, os quais foram identificados em estudos clínicos, os parâmetros metabólicos do doente devem ser avaliados no início do tratamento e 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.

#### Síndrome de apneia do sono

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

#### Convulsões

Em ensaios clínicos controlados não se verificaram diferenças na incidência de convulsões em doentes tratados com quetiapina ou placebo. Não estão disponíveis dados relativos à incidência de convulsões em doentes com história de doença

convulsiva. Tal como com outros antipsicóticos, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com história clínica de convulsões (ver secção 4.8).

#### Síndrome maligna dos neurolépticos

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

#### Neutropenia grave e agranulocitose

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

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

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

#### Efeitos anticolinérgicos (muscarínicos)

A norquetiapina, metabolito ativo da quetiapina, tem afinidade moderada a forte para vários subtipos de recetores muscarínicos. Isto contribui para as Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) que refletem os efeitos anticolinérgicos quando a quetiapina é usada nas doses recomendadas, quando é usada concomitantemente com outros medicamentos com efeitos anticolinérgicos, e no caso de sobredosagem. A quetiapina deve ser usada com precaução em doentes que tomam medicamentos com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos). A quetiapina deve ser usada com precaução em doentes com um diagnóstico atual ou história prévia de retenção urinária, hipertrofia prostática clinicamente significativa, obstrução intestinal ou condições relacionadas, aumento da pressão intra-ocular ou glaucoma de ângulo fechado. (Ver secções 4.5, 4.8, 5.1 e 4.9).

#### Interações

Ver também secção 4.5.

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

#### Peso

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

#### Hiperglicemia

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

#### Lípidos

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

#### Prolongamento do intervalo QT

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

#### Cardiomiopatia e miocardite

Foram notificados casos de cardiomiopatia e miocardite em ensaios clínicos e durante o período pós- comercialização, no entanto, não foi estabelecida uma relação de

causalidade com a quetiapina. O tratamento com quetiapina deve ser reavaliado em doentes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardite.

#### Interrupção da Terapêutica

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

#### Doentes idosos com psicose associada a demência

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

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

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

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

Um estudo retrospectivo com base populacional da quetiapina para o tratamento de doentes com MDD mostrou um risco acrescido de morte durante a utilização da quetiapina em doentes com mais de 65 anos. Esta associação não estava presente quando os doentes com PD foram removidos da análise. Deve ser exercida prudência se a quetiapina for prescrita a doentes idosos com PD.

#### Disfagia

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

#### Obstipação e obstrução intestinal

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

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

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

#### Pancreatite

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

#### Informação adicional

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

#### Lactose

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

#### Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, o que significa essencialmente que é "isento de sódio".

#### Má utilização e abuso

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

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

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.

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

O citocromo P450 (CYP) 3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de quetiapina (dose de 25 mg) com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, causou um aumento de 5 a 8 vezes na AUC da quetiapina. Com base neste facto, 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 comprimidos de libertação prolongada de quetiapina em doentes adultos com mania aguda, observou-se uma incidência superior de acontecimentos relacionados com efeitos extrapiramidais (em particular tremores), sonolência e aumento de peso no grupo tratado em associação com lítio comparativamente ao grupo tratado em associação com placebo (ver secção 5.1).

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

###### Primeiro trimestre

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

###### Terceiro trimestre

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

Tabela 1, RAMs associadas ao tratamento com quetiapina

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

CSO	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Hemoglobina diminuída <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1,28</sup> , número de neutrófilos diminuído,	Trombocitopenia, anemia, número de plaquetas	Agranulocitose <sup>26</sup>		Neutropenia <sup>1</sup>
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (incluindo		Reação anafilática <sup>5</sup>	
Doenças endócrinas		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , diminuição da T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , diminuição	Diminuição da T <sub>3</sub> livre <sup>24</sup> , hipotireoidismo <sup>21</sup>		Secreção inapropriada de hormona antidiurética	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento dos níveis séricos de triglicerídeos <sup>10,30</sup> , aumento do colesterol total (predominantemente o LDL-colesterol) <sup>11,30</sup> , diminuição	Aumento do apetite, aumento da glicemia para níveis hiperglicêmicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Diabetes Mellitus <sup>1,5</sup>	Síndrome metabólica <sup>29</sup>	Exacerbação da diabetes pré-existente	

Perturbações do foro psiquiátrico		Sonhos anormais e pesadelos, ideação suicida e comportamento suicida <sup>20</sup>		Sonambulismo e reações relacionadas tais como somnilóquio e perturbação		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas <sup>4, 16</sup> , sonolência <sup>2, 16</sup> , cefaleia, sintomas extrapiramidais <sup>1</sup> ,	Disartria	Convulsões <sup>1</sup> , síndrome das pernas inquietas, discinesia tardia <sup>1,5</sup> , síncope <sup>4,16</sup>			
Cardiopatias		Taquicardia <sup>4</sup> , palpitações	Prolongamento do intervalo QT			
Afeções		Visão turva				
Vasculopatias		Hipotensão ortostática <sup>4, 16</sup>		Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>		Acidente vascular cerebral <sup>33</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do		Dispneia <sup>23</sup>	Rinite			
Doenças Gastro-intestinais	Boca seca	Obstipação, dispepsia, vômito <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatite <sup>1</sup> , obstrução		
Afeções hepatobiliares		Elevação da alanina aminotransferase sérica (ALT) <sup>3</sup> ,	Elevação da aspartato aminotransferase sérica (AST) <sup>3</sup>	Icterícia <sup>5</sup> , hepatite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					Angioedema <sup>5</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos					Rabdomiólise	
Doenças renais			Retenção urinária			
Situações na gravidez, no parto						Síndrome neonatal de abstinência de
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção sexual	Priapismo, galactorreia, tumefação mamária, distúrbios		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas de abstinência de terapêutica	Astenia ligeira, edema periférico, irritabilidade		Síndrome maligna dos neurolépticos, hipotermia		
Exames complementares de Diagnóstico				Aumento da creatina fosfoquinase no		

Ver secção 4.4.

Pode ocorrer sonolência, habitualmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e que geralmente cessa com a continuação do tratamento com quetiapina.

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.

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).

O cálculo da frequência destas RAMs foi efetuado apenas com base nos dados de pós-comercialização.

Glucose no sangue em jejum  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) ou glucose no sangue pós-prandial  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) em pelo menos uma ocasião.

Foi observado um aumento da taxa de disfagia com quetiapina vs. placebo apenas em ensaios clínicos na depressão bipolar.

Com base no aumento >7% da massa corporal a partir do valor inicial. Ocorre predominantemente durante as primeiras semanas de tratamento em adultos.

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, vômitos, tonturas e irritabilidade. A incidência destas reações diminuiu significativamente uma semana após a suspensão.

Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (doentes  $< 18$  anos de idade) pelo menos numa ocasião.

Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (doentes  $\geq 18$  anos de idade) ou  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (doentes  $< 18$  anos de idade) pelo menos numa ocasião. Foi observado muito frequentemente um aumento  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) no colesterol LDL. A variação média entre doentes que sofreram este aumento foi de 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).

Ver texto abaixo.

Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  em pelo menos uma ocasião.

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.

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.

Pode originar quedas.

Colesterol HDL: homens  $< 40$  mg/dL (1,025 mmol/L); mulheres  $< 50$  mg/dL (1,282 mmol/L) em qualquer momento.

Incidência de doentes com QTc alterado de  $< 450$  msec para  $\geq 450$  msec com um aumento de  $\geq 30$  msec. Em ensaios com quetiapina controlados com placebo a alteração média e a incidência de doentes que sofreram uma alteração para um nível clinicamente significativo foi similar entre a quetiapina e placebo.

Alteração de valores  $> 132$  mmol/L para  $\leq 132$  mmol/L pelo menos em uma situação. 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).

Ver secção 5.1.

A diminuição da hemoglobina para  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) nos homens,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) nas mulheres, em pelo menos uma ocasião, ocorreu em 11% dos doentes com quetiapina em todos os ensaios, incluindo extensões em ensaio aberto. Para esses doentes, a diminuição média máxima da hemoglobina em qualquer ocasião foi -1,50 g/dL.

Estas notificações ocorreram frequentemente no contexto de taquicardia, tonturas, hipotensão ortostática, e/ou doença cardíaca/respiratória subjacente.

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  $< 0,8 \times LLN$  (pmol/L) e alterações da TSH  $> 5$  mIU/L a qualquer momento.

Com base no aumento da taxa de vômito em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade).

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

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

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

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

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).

Ver secção 4.6.

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

Com base num estudo epidemiológico não aleatorizado retrospectivo.

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.

Em associação com o tratamento de quetiapina foram relatadas reações adversas cutâneas severas (SCAR), incluindo a síndrome Steven-Johnson (SJS), a necrólise epidérmica tóxica (TEN) e a reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

#### 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 <sup>1</sup>	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Aumento do apetite	
Doenças do sistema	Sintomas	Síncope
Vasculopatias	Aumento da tensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Rinite
Doenças gastrointestinais	Vómito	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Irritabilidade <sup>3</sup>

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.

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.

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.

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 diretamente as INFARMED, I.P.:

INFARMED; IP.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Faxe: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

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

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

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

##### Tratamento da sobredosagem

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

Com base na literatura publicada, os doentes com delírio, agitação e síndrome anticolinérgico evidente podem ser tratados com fisostigmina, 1-2 mg (sob

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

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação:

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico. A quetiapina e o metabolito plasmático ativo humano, a norquetiapina interagem com um largo número de recetores de neurotransmissores. A quetiapina e a norquetiapina têm afinidade para os recetores cerebrais da serotonina (5HT<sub>2</sub>) e da dopamina D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Pensa-se que esta associação do antagonismo dos recetores com a maior seletividade para os recetores 5HT<sub>2</sub> em relação aos recetores D<sub>2</sub>, contribui para as propriedades clínicas antipsicóticas e para o baixo risco de provocar efeitos indesejáveis extrapiramidais (SEP) de Quetamed 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 5HT<sub>1A</sub> da norquetiapina pode contribuir para a eficácia terapêutica de Quetamed 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 D2 .

Em testes pré-clínicos preditivos de SEP, a quetiapina não é semelhante aos antipsicóticos típicos e tem um perfil atípico. A quetiapina não produz hipersensibilidade dos recetores D2 da dopamina após administração crónica. A quetiapina produz apenas uma ligeira catalepsia para doses eficazes no bloqueio dos recetores D2 da dopamina. A quetiapina demonstra seletividade para o sistema límbico pois produz um bloqueio por despolarização do mesolímbico, mas não bloqueia os neurónios dopaminérgicos nigroestriados, após administração crónica. A quetiapina 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 Quetamed e o grupo tratado com placebo. Um ensaio controlado com placebo avaliou doses fixas de Quetamed 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 Quetamed 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 Quetamed 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 Quetamed e o grupo tratado com placebo.

No tratamento dos episódios maníacos moderados a graves, Quetamed 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 Quetamed na prevenção de episódios maníacos ou depressivos subsequentes. Os dados sobre Quetamed 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 Quetamed 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, Quetamed 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 Quetamed 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 Quetamed 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 Quetamed em associação a outros estabilizadores de humor, em doentes com mania, deprimidos ou episódios mistos de humor, a associação com Quetamed foi superior aos estabilizadores de humor em monoterapia no aumento do tempo até à recorrência de outro evento de humor (mania, misto ou depressão). Quetamed 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 comprimidos de libertação prolongada de quetiapina versus placebo e comprimidos de libertação prolongada de quetiapina 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 Quetamed 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 5HT2 e D2 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 Quetamed 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 Quetamed SR e de 2,3% para placebo. Em ambas, depressão bipolar e PDM, a incidência das reações adversas individuais (por exemplo, acatisia, perturbação extrapiramidal, tremor, discinésia, distonia, inquietude, contrações musculares involuntárias, hiperatividade psicomotora e rigidez muscular) não excedeu 4% em nenhum grupo de tratamento.

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

Um estudo aleatorizado de 6 semanas com lítio e comprimidos de libertação prolongada de queatipina versus placebo e comprimidos de libertação prolongada de queatipina em doentes adultos com mania aguda, indicou que a associação de comprimidos de libertação prolongada de queatipina e lítio induziu um maior número de acontecimentos adversos (63% versus 48% na associação de comprimidos de libertação prolongada de queatipina 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 comprimidos de libertação prolongada de queatipina e lítio (12,7%), em comparação com o grupo tratado com comprimidos de libertação prolongada de queatipina e placebo (5,5%).

Adicionalmente, uma percentagem superior de doentes tratados com lítio (8,0%) registou aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) no final do tratamento em comparação com os doentes tratados com placebo (4,7%).

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

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

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

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

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

#### Cataratas/opacidade do cristalino

Num ensaio clínico para avaliar o potencial cataratogénico de Quetamed (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 Quetamed (4%) comparativamente com risperidona (10%), em doentes com pelo menos 21 meses de exposição.

População pediátrica  
Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de Quetamed 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 Quetamed foram excluídos. O tratamento com Quetamed 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 Quetamed 400 mg/dia e -6,56 para Quetamed 600 mg/dia. As taxas de resposta (melhoria  $\geq 50\%$  da YMRS) foram 64% para Quetamed 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 Quetamed 400 mg/dia e -9,29 para Quetamed 800 mg/dia. Nem na dose menor (400 mg/dia) nem no regime de dose mais elevado (800 mg/dia), a quetiapina foi superior ao placebo, no que respeita à percentagem de doentes a atingirem uma resposta, definida como uma redução  $\geq 30\%$  desde os valores iniciais da pontuação total da PANSS. As doses mais elevadas resultaram numa taxa de resposta numericamente inferior, quer na mania quer na esquizofrenia.

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

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

#### Segurança clínica

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

#### Segurança a longo prazo

Uma extensão aberta do estudo de 26 semana dos estudos agudos (n=380 doentes), com Quetamed 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 administração de quetiapina marcada radioativamente. Investigações in vitro estabeleceram que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450. A norquetiapina é principalmente formada e eliminada pela CYP3A4.

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

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

### Eliminação

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

Populações especiais

#### Género

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

#### Idosos

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

#### Compromisso renal

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

#### Compromisso hepático

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

#### População pediátrica

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Num estudo de toxicidade embriofetal em coelhos, a incidência de deformação flexural da articulação cárpica/társica no feto foi superior. Este efeito ocorreu na presença de efeitos maternos evidentes como diminuição do aumento de peso corporal. Estes efeitos estiveram presentes em casos de exposição materna a níveis

similares ou ligeiramente superiores à dos humanos 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	Revestimento
Lactose mono-hidrato	Lactose mono-hidrato
Celulose, microcristalina	Hipromelose
Povidona (K= 25)	Macrogol 4000
Glicolato de amido de sódio (tipo A)	Dióxido de titânio (E 171)
Dibehenato de glicerol	Óxido de ferro vermelho (E 172) (comprimidos 25 mg)
Sílica, coloidal anídrica	Óxido de ferro amarelo (E 172) (comprimidos 100 mg)
Estearato de magnésio	

### 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 PVC/ alumínio.

25 mg: 6, 20, 24, 30, 48, 60, 96 e 100 comprimidos revestidos por película  
50 mg, 150 mg, 200 mg: 12, 48, 60 e 96 comprimidos revestidos por película  
100 mg: 24, 48, 60 e 96 comprimidos revestidos por película  
300 mg, 400 mg: 10, 50, 60 e 100 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

APROVADO EM 20-04-2020 INFARMED
---------------------------------------

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Avda. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)  
Espanha

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