

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quetiapin Retard Sandoz 50 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

50 mg :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 14,2 mg de lactose (anhydre).

200 mg :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 200 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 56,8 mg de lactose (anhydre).

300 mg :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 85,3 mg de lactose (anhydre).

400 mg :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 113,7 mg de lactose (anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

50 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, de 7,1 mm de diamètre et de 3,2 mm d'épaisseur, gravé de l'inscription « 50 » sur une face.

200 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, oblong, biconvexe, de 15,2 mm de longueur, de 7,7 mm de largeur et de 4,8 mm d'épaisseur, gravé de l'inscription « 200 » sur une face.

300 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, oblong, biconvexe, de 18,2 mm de longueur, de 8,2 mm de largeur et de 5,4 mm d'épaisseur, gravé de l'inscription « 300 » sur une face.

400 mg :

Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, de 20,7 mm de longueur, de 10,2 mm de largeur et de 6,3 mm d'épaisseur, gravé de l'inscription « 400 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Quetiapin Retard Sandoz est indiqué pour:

- le traitement de la schizophrénie ;
- le traitement du trouble bipolaire :
 - Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le trouble bipolaire.
 - Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs associés au trouble bipolaire.
 - Pour prévenir la récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients atteints du trouble bipolaire, qui ont répondu antérieurement de façon positive au traitement par la quétiapine.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients atteints de trouble dépressif majeur (TMD), qui ont répondu de façon insuffisante à une monothérapie par antidépresseur (voir rubrique 5.1). Avant l'instauration du traitement, les cliniciens doivent tenir compte du profil d'innocuité de la quétiapine (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie diffère en fonction de l'indication. Par conséquent, il convient de s'assurer que les patients reçoivent des informations claires en ce qui concerne la dose adaptée à leur état.

Adultes :

Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire.

Quetiapin Retard Sandoz doit être administré au moins une heure avant un repas. La dose quotidienne au début du traitement est de 300 mg le premier jour et de 600 mg le deuxième jour. La dose quotidienne recommandée est de 600 mg, mais peut toutefois être augmentée jusqu'à 800 mg par jour si cela est justifié sur le plan clinique. La dose doit être ajustée dans la fourchette posologique efficace de 400 mg à 800 mg par jour, en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au médicament. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs associés au trouble bipolaire

Quetiapin Retard Sandoz doit être administré au coucher. La dose quotidienne totale pour les quatre premiers jours de traitement est de 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4). La dose quotidienne recommandée est de 300 mg. Au cours des essais cliniques, aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé dans le groupe recevant 600 mg par rapport au groupe recevant 300 mg (voir rubrique 5.1). Une dose de 600 mg peut être bénéfique à certains patients. Des doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients, les essais cliniques ont indiqué qu'en cas de problèmes de tolérance une réduction de la dose à un minimum de 200 mg pouvait être envisagée.

Pour prévenir la récurrence dans le trouble bipolaire

Pour prévenir la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans le trouble bipolaire, les patients qui ont répondu à Quetiapin Retard Sandoz dans le traitement aigu du trouble bipolaire doivent continuer de prendre la même dose de Quetiapin Retard Sandoz, administrée à l'heure du coucher. La dose de Quetiapin Retard Sandoz peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient dans la fourchette posologique de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important que la dose efficace la plus faible soit utilisée en traitement d'entretien.

Pour le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs dans le TDM

Quetiapin Retard Sandoz doit être administré avant le coucher. La dose quotidienne au début du traitement est de 50 mg le premier et le deuxième jour et de 150 mg le troisième et le quatrième jour. Un effet antidépresseur a été observé à des doses quotidiennes de 150 mg et de 300 mg dans des essais cliniques à court terme de traitement adjuvant (avec amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline et venlafaxine - voir rubrique 5.1) et à une dose quotidienne de 50 mg dans des essais à court terme de monothérapie.

Un risque accru d'effets indésirables existe à des doses plus fortes. Par conséquent, les cliniciens doivent s'assurer d'utiliser la dose efficace la plus faible pour le traitement, en commençant par 50 mg/jour. Le besoin d'augmenter la dose de 150 mg à 300 mg/jour doit être basé sur l'évaluation de chaque patient au cas par cas.

Substitution des comprimés de quétiapine à libération immédiate :

En vue de simplifier la prise du médicament, les patients traités actuellement au moyen de doses séparées de quétiapine à libération immédiate peuvent passer à Quetiapin Retard Sandoz à la dose quotidienne totale équivalente prise une fois par jour.

Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires au cas par cas.

Personnes âgées :

Comme avec les autres antipsychotiques et antidépresseurs, Quetiapin Retard Sandoz doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées, en particulier lors de l'instauration du traitement. La vitesse d'ajustement de la dose de Quetiapin Retard Sandoz peut être plus lente et la dose thérapeutique quotidienne peut être plus faible, que celles utilisées chez les patients plus jeunes. La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 % à 50 % chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. Chez les patients âgés la dose d'instauration du traitement doit être de 50 mg/jour. Cette dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au médicament.

Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs associés à un TDM, la posologie initiale doit être de 50 mg/jour les trois premiers jours, passer à 100 mg/jour le quatrième jour et à 150 mg/jour le huitième jour. La dose efficace la plus faible doit être utilisée, en commençant par 50 mg/jour. Si sur la base de l'évaluation individuelle d'un patient une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg/jour s'avère nécessaire, cela ne doit pas avoir lieu avant le vingt-deuxième jour de traitement.

L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Population pédiatrique :

Quetiapin Retard Sandoz n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du manque de données destinées à étayer son utilisation dans ce groupe d'âge. Les informations probantes disponibles tirées d'essais cliniques comparatifs avec placebo sont présentées aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale :

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Par conséquent, Quetiapin Retard Sandoz doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique avérée, en particulier lors de l'instauration du traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique la dose d'instauration du traitement doit être de 50 mg/jour. Cette dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au médicament.

Mode d'administration

Quetiapin Retard Sandoz doit être administré une fois par jour, sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être divisés, mâchés ou écrasés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone, est contre-indiquée. (Voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Etant donné que Quetiapin Retard Sandoz a plusieurs indications thérapeutiques, le profil d'innocuité doit être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose administrée.

L'efficacité et l'innocuité à long terme d'une utilisation en tant que traitement adjuvant chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées, mais l'efficacité et l'innocuité à long terme d'une utilisation en monothérapie ont été évaluées chez des patients adultes (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du manque de données destinées à étayer son utilisation dans ce groupe d'âge. Des essais cliniques avec la quétiapine ont montré qu'outre le profil d'innocuité connu, identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes (augmentation de l'appétit, élévations de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou pouvaient avoir des implications différentes pour les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et ont permis d'identifier un effet indésirable qui n'avait pas été observé antérieurement au cours des essais sur les adultes (élévation de la tension artérielle). Des modifications ont été observées dans les tests de la fonction thyroïdienne chez les enfants et les adolescents.

De plus, les implications à long terme sur l'innocuité du traitement par quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. Les implications à long terme pour le développement cognitif et comportemental ne sont pas connues.

Au cours d'essais cliniques comparatifs avec placebo chez des enfants et des adolescents, la quétiapine a été associée à une incidence accrue des symptômes extrapyramidaux par rapport au placebo chez les patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide / Idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission marquée survienne. Etant donné que l'amélioration clinique du patient peut ne pas survenir au cours des premières semaines de traitement ou plus, les patients doivent être suivis de près jusqu'à cette amélioration. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début du rétablissement.

De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements liés au suicide après l'arrêt brutal du traitement par quétiapine, en raison des facteurs de risque connus associés à la maladie traitée.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs.

Par conséquent, les mêmes précautions que celles prises lors du traitement des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs doivent être prises lors du traitement de patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou qui expriment des idées suicidaires à un degré significatif avant l'instauration du traitement, courent un risque plus important d'avoir des idées suicidaires ou de faire une tentative de suicide. Il est donc important de surveiller étroitement de tels patients au cours du traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques comparatifs avec placebo, portant sur l'administration d'antidépresseurs chez les patients adultes souffrant de troubles psychiatriques, a montré un risque accru de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs, par rapport à la prise du placebo, chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Les patients, et notamment ceux qui présentent un risque de comportements suicidaires élevé, doivent être étroitement suivis pendant le traitement, surtout en début de traitement et à la suite d'ajustements posologiques. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être avertis de la nécessité de déceler une aggravation clinique, un comportement ou des idées suicidaires et des modifications inhabituelles du comportement et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent.

Dans des études cliniques à court terme contre placebo chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observée chez de jeunes adultes (âgés de moins de 25 ans) qui étaient traités par quétiapine, par comparaison avec ceux sous placebo (3,0 % contre 0 % respectivement). Dans des études cliniques chez des patients souffrant de TDM, l'incidence d'événements liés au suicide observée chez les jeunes adultes (âgés de moins de 25 ans) était de 2,1 % (3/144) pour la quétiapine et de 1,3 % (1/75) pour le placebo. Une étude sur la quétiapine rétrospective basée sur une population pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré une augmentation du risque de suicide et d'automutilation chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédent d'auto-mutilation durant l'utilisation de la quétiapine avec d'autres anti-dépresseurs.

Risque métabolique

Etant donné les risques observés d'aggravation de leur profil métabolique, y compris les modifications de poids, de glycémie (voir hyperglycémie) et de lipides, qui ont été constatées dans des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients doivent être mesurés au moment de l'instauration du traitement et les modifications de ces paramètres doivent être régulièrement contrôlées tout au long du traitement. Une aggravation de ces paramètres doit être gérée de façon cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

Au cours d'essais cliniques comparatifs avec placebo chez des patients adultes, la quétiapine a été associée à une incidence accrue des symptômes extrapyramidaux par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une acathésie, caractérisée par une agitation subjectivement déplaisante ou stressante et par un besoin de bouger régulièrement, accompagné d'une incapacité de rester tranquillement assis ou debout. Ce phénomène est plus susceptible de survenir au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent de tels symptômes, une augmentation de la dose peut être néfaste.

Dyskinésie tardive

Si des signes ou des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent, une réduction de la dose ou l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Somnolence et vertiges

Le traitement par quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la sédation (voir rubrique 4.8). Dans des essais cliniques portant sur le traitement de patients souffrant de dépression bipolaire et de trouble dépressif majeur, l'apparition de ces symptômes était généralement observée dans les trois premiers jours de traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients qui éprouvent une somnolence d'intensité grave peuvent avoir besoin d'un suivi plus rapproché pendant au moins 2 semaines à partir de l'apparition de cette somnolence ou jusqu'à l'amélioration des symptômes et l'interruption du traitement peut devoir être envisagée.

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et aux vertiges qui y sont liés (voir rubrique 4.8), qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Ces symptômes peuvent augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes), en particulier dans la population âgée. Par conséquent, il convient de recommander aux patients d'user de prudence jusqu'à ce qu'ils se soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients dont il est connu qu'ils souffrent d'une maladie cardiovasculaire, d'une maladie cérébrovasculaire ou d'autres affections prédisposant à l'hypotension. Si une hypotension orthostatique se produit, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une adaptation posologique plus graduelle, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnées du sommeil

Des cas de syndrome d'apnées du sommeil ont été rapportés chez des patients utilisant la quétiapine. Chez les patients recevant en concomitance des dépresseurs du système nerveux central, qui ont des antécédents d'apnée du sommeil ou qui présentent un risque de développer un tel syndrome – comme les personnes en surpoids ou obèses, ou les hommes – la quétiapine devra être utilisée avec prudence.

Convulsions

Dans des essais cliniques comparatifs, aucune différence dans l'incidence des convulsions n'a été observée chez les patients traités par quétiapine ou par placebo. Aucune donnée n'est disponible sur l'incidence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de trouble convulsif. Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques, y compris la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques comprennent l'hyperthermie, l'altération de l'état mental, la rigidité musculaire, l'instabilité du système nerveux autonome et l'augmentation de la créatine phosphokinase. Dans un tel cas, la quétiapine doit être interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Quetiapin Retard Sandoz et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doit être envisagée en fonction de la sévérité des symptômes.

Neutropénie sévère et agranulocytose

Une neutropénie sévère (numération des neutrophiles $<0,5 \times 10^9/l$) a été rapportée dans des essais cliniques avec la quétiapine. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère est survenue dans les deux mois après l'instauration du traitement par quétiapine. Aucune relation apparente avec la dose n'a été constatée. Le suivi de pharmacovigilance a révélé que certains cas ont été fatals. Les facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'une leucocytémie faible et des antécédents de neutropénie médicamenteuse.

Cependant, certains cas se sont produits chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque préexistants. La quétiapine doit être interrompue chez les patients dont le taux de neutrophiles $<1,0 \times 10^9/l$. Ces patients doivent être observés quant aux signes et symptômes d'infections et leur nombre de neutrophiles doit être suivi (jusqu'à ce qu'il dépasse $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, en particulier en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) évident(s), et doit être gérée de façon cliniquement appropriée.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent immédiatement signaler l'apparition de signes/symptômes correspondant à une agranulocytose ou à une infection (p. ex. fièvre, faiblesse, léthargie ou mal de gorge) à un moment quelconque au cours du traitement par quétiapine. Chez ces patients, une numération des leucocytes et une numération absolue des neutrophiles (NAN) doivent être effectuées rapidement, en particulier en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, a une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ceci contribue à la survenue d'effets indésirables se traduisant par des effets anticholinergiques lorsque la quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsque la quétiapine est utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en cas de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les

patients présentant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'obstruction intestinale ou de troubles associés, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé. (Voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9)

Interactions

Voir aussi la rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement la concentration plasmatique de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. Chez les patients qui reçoivent un inducteur enzymatique, l'instauration du traitement par quétiapine ne doit avoir lieu que si le médecin considère que les bénéfices du traitement par quétiapine l'emportent sur les risques liés à la suppression de l'inducteur enzymatique. Il est important que tout changement dans le traitement par l'inducteur soit progressif et si nécessaire que celui-ci soit remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. valproate de sodium).

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par quétiapine et elle doit être surveillée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée, conformément aux recommandations d'usage pour les antipsychotiques (Voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou à un coma ont été rarement rapportées, y compris quelques cas fatals (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut constituer un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée, conformément aux recommandations d'usage pour les antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et de symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Lipides

Des augmentations des taux de triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total et des diminutions du cholestérol HDL ont été observées au cours des essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements des taux de lipides doivent être gérés de façon cliniquement appropriée.

Allongement de l'intervalle QT

Dans les essais cliniques et lors de l'utilisation conformément au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT absolu. En pharmacovigilance, l'allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et en surdosage (voir rubrique 4.9). Comme avec d'autres antipsychotiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la quétiapine est prescrite chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également de mise lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques concomitants, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés lors des essais cliniques et en pharmacovigilance (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés de cardiomyopathie ou de myocardite, l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (TEN), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), un érythème polymorphe (EM) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) qui peuvent mettre la vie en danger ou être fatales ont été rapportées très rarement avec un traitement par la quétiapine.

Les SCARs se manifestent généralement par un ou plusieurs des symptômes suivants : rash cutanée étendue qui peut être pruritique ou associé à des pustules, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie ou neutrophilie. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 4 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine, et certaines réactions de type DRESS se sont produites dans les 6 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine. Si des signes et symptômes suggérant ces réactions cutanées sévères apparaissent, la quétiapine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Sevrage

Des symptômes aigus de sevrage ont été décrits après un arrêt brutal de la quétiapine, tels que insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, vertiges et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 4.8).

Personnes âgées atteintes de psychose liée à une démence

La quétiapine n'est pas approuvée pour le traitement de la psychose liée à une démence.

Un risque approximativement triplé d'effets indésirables cérébrovasculaires a été rapporté avec certains psychotiques atypiques lors d'essais cliniques randomisés contre placebo dans la population atteinte de démence. Le mécanisme responsable de ce risque accru n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut pas être exclue pour d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse a montré que sous antipsychotiques atypiques les patients âgés atteints de psychose liée à une démence ont un risque plus élevé de décès que sous placebo.

Dans deux études comparatives avec placebo d'une durée de 10 semaines avec la quétiapine, effectuées dans la même population de patients (n=710 ; âge moyen : 83 ans ; intervalle : 56-99 ans), l'incidence des décès chez les patients traités par quétiapine était de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe sous placebo. Les patients inclus dans ces essais sont décédés pour une variété de causes prévisibles dans cette population.

Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson/parkinsonisme

Une étude sur la quétiapine rétrospective basée sur une population pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré une augmentation du risque de décès lors de l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cette association n'était pas présente lorsque les patients atteints de la maladie de Parkinson ont été retirés de cette analyse. Des précautions doivent être prises si la quétiapine est prescrite à des patients âgés atteints de la maladie de Parkinson.

Dysphagie

Des cas de dysphagie (voir rubrique 4.8) ont été rapportés avec la quétiapine. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de pneumonie de déglutition.

Constipation et occlusion intestinale

La constipation constitue un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8).

Ils comprennent des cas fatals chez des patients présentant un risque plus élevé d'occlusion intestinale, y compris des patients recevant de façon concomitante plusieurs médicaments destinés à diminuer la motilité intestinale et/ou n'ayant pas signalé des symptômes de constipation. Les patients présentant une occlusion intestinale/un iléus doivent être pris en charge au moyen d'une surveillance étroite et de soins urgents.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs possibles de risque de TVE doivent être identifiés avant et au cours du traitement par quétiapine et des mesures préventives doivent être prises.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés au cours d'essais cliniques et en pharmacovigilance après commercialisation. Parmi les cas signalés après la commercialisation, et bien que tous les cas n'aient pas été étayés par des facteurs de risque, de nombreux patients présentaient des facteurs connus de prédisposition à une pancréatite, comme un taux élevé de triglycérides (voir rubrique 4.4), des calculs biliaires et une consommation d'alcool.

Informations supplémentaires

Les données sur l'utilisation de la quétiapine en combinaison avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques aigus, modérés à sévères, sont limitées ; la combinaison thérapeutique a cependant été bien tolérée (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont montré un effet additif à la troisième semaine.

Lactose

Quetiapin Retard Sandoz, comprimé à libération prolongée, contient du lactose. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, comme un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Mauvaise utilisation et utilisation abusive

Des cas de mauvaise utilisation et d'utilisation abusive ont été rapportés. Il pourra s'avérer nécessaire de faire preuve de prudence lors de la prescription de la quétiapine à des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Etant donné les principaux effets de la quétiapine sur le système nerveux central (SNC), la quétiapine doit être utilisée avec prudence en combinaison avec d'autres médicaments agissant sur le SNC et avec l'alcool.

La quétiapine doit être utilisée avec prudence en association avec des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car cela augmente le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4).

Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients recevant d'autres médicaments qui ont des effets anticholinergiques (muscariniques) (voir rubrique 4.4).

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine catalysé par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, une administration concomitante de quétiapine (à une dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 a provoqué une augmentation quintuple à octuple de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration de quétiapine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par quétiapine.

Dans un essai à dose multiple chez des patients, destiné à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée avant et pendant un traitement par carbamazépine (une inductrice enzymatique connue), l'administration concomitante de carbamazépine a augmenté significativement la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance a réduit l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'ASC) jusqu'en moyenne 13 % de l'exposition au cours de l'administration de quétiapine seule ; bien qu'un effet encore plus fort ait été observé chez certains patients. Cette interaction peut avoir pour conséquence d'abaisser la concentration plasmatique de quétiapine, ce qui peut réduire l'efficacité du traitement par ce médicament. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (une autre inductrice enzymatique microsomale) a provoqué une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients qui reçoivent un inducteur enzymatique, l'instauration du traitement par quétiapine ne doit avoir lieu que si le médecin considère que les bénéfices du traitement par quétiapine l'emportent sur les risques liés à la suppression de l'inducteur enzymatique. Il est important que tout changement dans le traitement par l'inducteur soit progressif et si nécessaire que celui-ci soit remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. valproate de sodium) (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifiée par l'administration concomitante des antidépresseurs imipramine (une inhibitrice connue du CYP 2D6) ou fluoxétine (une inhibitrice connue du CYP 3A4 et du CYP 2D6).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifiée par l'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a augmenté la clairance de la quétiapine d'environ 70 %.

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée à la suite de l'administration concomitante de cimétidine.

La pharmacocinétique du lithium n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de quétiapine.

Dans une étude randomisée de 6 semaines avec la quétiapine associée au lithium comparée avec la quétiapine associée à un placebo chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, une incidence plus élevée des effets extrapyramidaux (en particulier tremblements), de la somnolence et de la prise de poids a été observée dans le groupe sous lithium par rapport au groupe sous placebo (voir rubrique 5.1).

La pharmacocinétique du valproate de sodium et de la quétiapine administrés concomitamment n'a pas été modifiée de façon cliniquement pertinente. Une étude rétrospective chez des enfants et des adolescents recevant du valproate, de la quétiapine ou les deux médicaments combinés, a montré une incidence plus élevée des leucopénies et des neutropénies dans le groupe recevant la combinaison par rapport aux groupes sous monothérapie.

Aucune étude formelle portant sur les interactions avec les médicaments cardiovasculaires couramment utilisés n'a été réalisée.

La prudence est de mise lorsque la quétiapine est utilisée concomitamment avec des médicaments connus pour perturber l'équilibre électrolytique ou allonger l'intervalle QT.

Des résultats faussement positifs ont été rapportés dans des essais immunoenzymatiques de dépistage de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. Il est recommandé de confirmer les résultats douteux de dépistage par immunoessais au moyen d'une technique chromatographique appropriée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Le nombre modéré de données publiées concernant les femmes enceintes exposées à la quétiapine (c.-à-d. entre 300 et 1 000 issues de grossesse), y compris des rapports individuels et certaines études observationnelles, ne suggère pas une augmentation du risque de malformations dues au traitement. Cependant, sur la base de toutes les données disponibles, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la quétiapine ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si les bénéfices justifient les risques potentiels.

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse risquent de subir des effets indésirables, y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, qui peuvent varier en gravité et en durée après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. En conséquence, les nouveau-nés doivent être surveillés avec attention.

Allaitement

Sur la base des données très limitées issues des rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel humain, l'excrétion de la quétiapine administrée à doses thérapeutiques apparaît inconstante. En raison du manque de données robustes, une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par quétiapine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les effets de la quétiapine sur la fertilité humaine n'ont pas été évalués. Des effets liés à une élévation du taux de prolactine ont été constatés chez le rat, quoique ces effets ne soient pas directement pertinents pour l'homme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etant donné les effets sur le système nerveux central, la quétiapine est susceptible d'interférer dans les activités exigeant de la vigilance. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ou d'utiliser des machines tant que leur sensibilité individuelle au médicament n'est pas connue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) les plus fréquemment rapportés avec la quétiapine (>10 %) sont : somnolence, céphalée, vertiges, sécheresse buccale, symptômes de sevrage (d'arrêt du traitement), élévation du taux de triglycérides sériques, élévation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, réduction du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

La fréquence des EIM associés au traitement par quétiapine est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 1) conformément au format recommandé par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (Council for International Organizations of Medical Sciences) (Groupe de travail CIOMS III 1995).

Tableau 1 Effets indésirables médicamenteux associés au traitement par quétiapine

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SOC	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Diminution du taux d'hémoglobine ²	Leucopénie ^{1, 28} , diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre d'éosinophiles ²⁷	Neutropénie ¹ , thrombocytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions allergiques cutanées)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , diminution de la T ₄ ²⁴ , diminution de la T ₄ libre ²⁴ , diminution de la T ₃ totale ²⁴ , augmentation de la TSH ²⁴	Diminution de la T ₃ libre ²⁴ , Hypothyroïdie ²¹		Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation des taux sériques de triglycérides ^{10, 30} Elévation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) ^{11, 30} Diminution du cholestérol HDL ^{17, 30} , prise de poids ^{8, 30}	Augmentation de l'appétit, augmentation de la glycémie jusqu'à des taux hyperglycémiques ^{6, 30}	Hyponatrémie ¹⁹ , diabète sucré ¹ , Aggravation d'un diabète préexistant	Syndrome métabolique ²⁹	Aggravation d'un diabète préexistant	
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambulisme et réactions apparentées, telles que somniloquie et hyperphagie nocturne		
<i>Affections du système nerveux</i>	Vertiges ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , céphalées,	Dysarthrie	Convulsions ¹ , syndrome des jambes sans			

	symptômes extrapyramidaux ^{1, 21}		repos, dyskinésie tardive ^{1, 5} , syncope ^{4, 16} , état confusionnel			
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , palpitations ²³	Allongement de l'intervalle QT ^{1, 12, 18} , bradycardie ³²			Cardiomyopathi e, myocardite
<i>Affections oculaires</i>		Vision trouble				
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4, 16}		Thrombo- embolie veineuse ¹		Accident vasculaire cérébral ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		<i>Dyspnée</i> ²³	<i>Rhinite</i>			
<i>Affections gastro- intestinales</i>	<i>Bouche sèche</i>	Constipation, dyspepsie, vomissements ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancréatite, occlusion intestinale/iléus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation du taux sérique d'alanine- amino- transférase (ALAT) ³ Elévation du taux de gamma GT ³	Elévation du taux sérique d'aspartate- amino- transférase (ASAT) ³	Ictère ⁵ , hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Edème de Quincke ⁵ , syndrome de Stevens- Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), Réaction médica- menteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), vascularite cutanée
<i>Affections musculo- squelettiques et systémiques</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Rétention urinaire			
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>						Syndrome néonatal de sevrage ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement des seins, troubles menstruels		

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (d'arrêt du traitement) ¹ ,	Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, pyrexie		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		
<i>Investigations</i>				Elévation de la créatinine phosphokinase sanguine ¹⁴		

(1) Voir rubrique 4.4.

(2) Une somnolence peut apparaître, habituellement au cours des deux premières semaines de traitement, puis généralement disparaître avec la poursuite du traitement par quétiapine.

(3) Une élévation asymptomatique (changement > 3 x LSN à un moment quelconque) des transaminases (ALAT, ASAT) ou de la gamma-GT sériques a été observée chez certains patients traités par quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par quétiapine.

(4) Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha-1 adrénergique bloquante, la quétiapine peut couramment induire une hypotension orthostatique associée à des vertiges, une tachycardie et, chez certains patients, une syncope, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. (Voir rubrique 4.4).

(5) Le calcul de la fréquence de ces EIM n'a été fait qu'à partir des données post-commercialisation de la forme de quétiapine en comprimés à libération immédiate.

(6) Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) à au moins une occasion.

(7) Une augmentation du taux de dysphagie n'a été observée avec la quétiapine par rapport au placebo que dans les essais cliniques portant sur la dépression bipolaire.

(8) Sur la base d'une augmentation > 7 % du poids corporel par rapport à la valeur de base. Se produit principalement au cours des premières semaines de traitement chez les adultes.

(9) Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours des essais cliniques à court terme avec placebo et en monothérapie, destinés à évaluer les symptômes d'arrêt du traitement : insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, vertiges et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement.

(10) Triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patients < 18 ans) à au moins une occasion.

(11) Cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans) à au moins une occasion. Une augmentation du cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a très fréquemment été observée. Le changement moyen chez les patients ayant présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).

(12) Voir texte ci-dessous.

(13) Plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ à au moins une occasion.

(14) Sur la base des rapports d'effets indésirables au cours des essais cliniques, l'augmentation de la créatine phosphokinase sanguine n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.

(15) Taux de prolactine (patients > 18 ans) : > 20 $\mu\text{g/l}$ (> 869,56 pmol/l) chez les hommes ; > 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304,34 pmol/l) chez les femmes, à un moment quelconque.

(16) Peut conduire à des chutes.

(17) Cholestérol HDL : < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez les hommes ; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez les femmes, à un moment quelconque.

(18) Incidence des patients ayant présenté un passage de l'intervalle QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Dans des essais comparatifs avec placebo avec la quétiapine, l'allongement moyen et l'incidence des patients ayant présenté un allongement cliniquement significatif sont similaires pour la quétiapine et le placebo.

(19) Modification de > 132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l à au moins une occasion.

(20) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par quétiapine ou peu de temps après l'arrêt d'un tel traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).

(21) Voir rubrique 5.1.

(22) Une diminution du taux d'hémoglobine jusqu'à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes s'est produite au moins une fois chez 11 % des patients traités par quétiapine dans tous les essais cliniques, y compris dans leurs extensions réalisées de façon ouverte. Chez ces patients, la diminution maximale moyenne en hémoglobine à un moment quelconque était de -1,50 g/dl.

(23) Ces cas sont souvent survenus dans un contexte de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou de maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

(24) Sur la base de modifications de la valeur initiale normale à une valeur potentiellement importante sur le plan clinique, observées à un moment quelconque après le commencement de l'essai, dans tous les essais. Les modifications de la T₄ totale, de la T₄ libre, de la T₃ totale et de la T₃ libre sont définies comme < 0,8 x LIN (pmol/l) et celles de la TSH comme > 5 mIU/l à un moment quelconque.

(25) Sur la base d'une augmentation du taux de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).

(26) Sur la base de la modification du nombre de neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en valeur initiale à < 0,5 x 10⁹/l à un moment quelconque du traitement et sur la base du nombre de patients souffrant d'une neutropénie grave (< 0,5 x 10⁹/l) et d'une infection, au cours de tous les essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).

- (27) Sur la base de modifications de la valeur initiale normale à une valeur potentiellement importante sur le plan clinique, observées à un moment quelconque après le commencement de l'essai, dans tous les essais. Les modifications du nombre d'éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- (28) Sur la base de modifications de la valeur initiale normale à une valeur potentiellement importante sur le plan clinique, observées à un moment quelconque après le commencement de l'essai, dans tous les essais. Les modifications du nombre de leucocytes sont définies comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- (29) Sur la base des rapports d'événement indésirables de syndrome métabolique, dans tous les essais cliniques avec la quétiapine.
- (30) Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques (poids, glycémie et taux de lipides) a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 4.4).
- (31) Voir rubrique 4.6.
- (32) Peut survenir au moment ou peu après l'instauration du traitement et être associée à une hypotension et/ou à une syncope. Fréquence basée sur les rapports d'événements indésirables de bradycardie et les événements apparentés, dans tous les essais cliniques avec la quétiapine.
- (33) Basé sur une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicée, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après l'utilisation de neuroleptiques et sont considérés comme des effets de classe.

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés lors d'un traitement par quétiapine.

Population pédiatrique

Les mêmes effets indésirables médicamenteux que ceux décrits ci-dessus chez les adultes doivent aussi être envisagés chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les EMI survenant chez les enfants et les adolescents (10-17 ans) plus fréquemment que chez les adultes ou les EMI n'ayant pas été identifiés dans la population adulte.

Tableau 2 Effets indésirables associés au traitement par quétiapine survenant plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes ou n'ayant pas été identifiés dans la population adulte

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

SOC	Très fréquent	Fréquent
Affections endocriniennes	Elévation du taux de prolactine ¹	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit.	
Affections du système nerveux	Symptômes extrapyramidaux ^{3,4}	Syncope
Affections vasculaires	Elévation de la tension artérielle ²	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite
Affections gastro-intestinales	Vomissements	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Irritabilité ³

1. Taux de prolactine (patients < 18 ans) : $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) chez les garçons ; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) chez les filles, à un moment quelconque. Moins de 1 % des patients ont présenté une augmentation du taux de prolactine $> 100 \mu\text{g/l}$.

2. Sur la base des modifications supérieures aux seuils significatifs sur le plan clinique (d'après les critères des Instituts américains de la santé (National Institutes of Health)) ou des augmentations $> 20 \text{ mmHg}$ de la tension artérielle systolique ou $> 10 \text{ mmHg}$ de la tension artérielle systolique à un moment quelconque dans deux essais comparatifs à court terme (3-6 semaines) avec placebo chez des enfants et des adolescents.

3. Remarque : la fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais elle pourrait être associée avec des implications cliniques différentes chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

4. Voir rubrique 5.1.

Déclaration d'effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et les symptômes rapportés étaient ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, c.-à-d. somnolence et une sédation, tachycardie, hypotension et des effets anticholinergiques.

Le surdosage peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rétention urinaire, une confusion mentale, un délire et/ou une agitation, un coma et le décès.

Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire préexistante grave peuvent avoir un risque accru dû aux effets du surdosage. (Voir rubrique 4.4 : Hypotension orthostatique).

Prise en charge du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre la quétiapine. En cas de symptômes graves, la possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être envisagée et des procédures de soins intensifs sont recommandées, y compris établir et maintenir la perméabilité des voies respiratoires, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates et surveiller et soutenir le système cardiovasculaire.

Selon la littérature publiée, les patients présentant un délire ou une agitation et un syndrome anticholinergique évident peuvent être traités avec 1 à 2 mg de physostigmine (sous surveillance ECG continue). Cela n'est pas recommandé en tant que traitement standard, en raison de l'effet potentiellement négatif de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée en l'absence d'anomalies de l'ECG. Ne pas utiliser de physostigmine en cas de dysrythmie, de bloc cardiaque de tout degré ou d'élargissement du complexe QRS.

Bien que la prévention de l'absorption dans le surdosage n'ait pas été examinée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'empoisonnement grave et doit être pratiqué si possible dans l'heure qui suit l'ingestion. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

En cas de surdosage de quétiapine, une hypotension réfractaire doit être traitée par des mesures appropriées, telles que l'administration intraveineuse de liquide et/ou d'agents sympathomimétiques. L'épinéphrine et la dopamine doivent être évitées, étant donné qu'une stimulation bêta peut aggraver l'hypotension en cas de blocage alpha induit par la quétiapine.

En cas de surdosage avec la quétiapine à libération prolongée, il y a une sédation maximale ainsi qu'un pouls maximum retardés et une récupération prolongée par rapport à un surdosage en quétiapine à libération immédiate.

En cas de surdosage à la quétiapine en libération prolongée, une formation de bézoard gastrique a été rapportée et une imagerie diagnostique appropriée est recommandée pour mieux guider la prise en charge du patient. L'élimination endoscopique du pharmaco bézoard a été réalisée avec succès dans certains cas.

La supervision et la surveillance médicales doivent être poursuivies jusqu'à ce que le patient soit rétabli.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques ; diazépines, oxazépines et thiazépines.
Code ATC : N05A H04

Mécanisme d'action :

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite actif dans le plasma humain, la norquétiapine, interagissent avec un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT₂) et D₁ et D₂ de la dopamine. C'est cette combinaison d'antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5HT₂ par rapport aux récepteurs D₂, qui est considérée de contribuer aux propriétés antipsychotiques cliniques de la quétiapine et à sa faible capacité d'engendrer des symptômes extrapyramidaux (SEP) par comparaison aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine n'ont pas d'affinité notable pour les récepteurs de la benzodiazépine, mais une affinité élevée pour les récepteurs histaminergiques et adrénergiques alpha-1 une affinité modérée pour les récepteurs adrénergique alpha-2. La quétiapine a également une affinité faible à inexistante pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à importante pour plusieurs récepteurs muscariniques, qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du NET et l'action antagoniste partielle sur les sites 5HT_{1A} par la norquétiapine pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine à libération prolongée en tant qu'antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques :

La quétiapine est active dans les tests de l'activité antipsychotiques, tels que l'évitement conditionné. Elle inhibe également l'action des agonistes dopaminergiques, mesurée soit de façon comportementale soit de façon électrophysiologique, et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, un indice neurochimique de blocage des récepteurs D₂. Dans des tests précliniques, prédictifs de symptômes extrapyramidaux, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques et a un profil atypique. La quétiapine ne produit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D₂ après une administration chronique. La quétiapine ne produit qu'une légère catalepsie aux doses efficaces pour bloquer les récepteurs dopaminergiques D₂. Après une administration chronique, la quétiapine démontre une sélectivité pour le système limbique en produisant un blocage de la dépolarisation des neurones mésolimbiques mais non nigrostriataux contenant de la dopamine. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine a un effet dystonique minimal chez des singes Cebus sensibilisés ou non à l'halopéridol. (Voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique :

Schizophrénie

L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans un essai comparatif avec placebo, d'une durée de 6 semaines, chez des

patients répondant aux critères diagnostiques DSM-IV pour la schizophrénie et dans une étude comparative de la substance active dans le cadre du passage de la quétiapine à libération immédiate à la quétiapine à libération prolongée chez des patients externes schizophrènes cliniquement stables.

Le critère d'évaluation principal dans l'étude comparative avec placebo était la modification du score PANSS total entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale. L'administration de 400 mg/jour, de 600 mg/jour et de 800 mg/jour de quétiapine à libération prolongée a été associée à une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques par rapport au placebo. L'effet des doses de 600 mg et de 800 mg était plus important que celui de la dose de 400 mg. Dans l'étude comparative de changement de médicament de 6 semaines avec la substance active, le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant un manque d'efficacité, c.-à-d. qui abandonnaient le traitement de l'étude en raison de son manque d'efficacité ou dont le score PANSS total augmentait d'au moins 20 % entre la randomisation et une visite quelconque. Chez les patients stabilisés sous quétiapine à libération immédiate à doses de 400 mg à 800 mg, l'efficacité a été maintenue lorsque les patients passaient à une dose quotidienne équivalente de quétiapine à libération prolongée.

Dans une étude à long terme chez des patients schizophrènes stables qui étaient maintenus sous quétiapine à libération prolongée pendant 16 semaines, la quétiapine à libération prolongée s'est avérée plus efficace que le placebo dans la prévention de la rechute. Les risques estimés de rechute après 6 mois de traitement étaient de 14,3 % dans le groupe sous quétiapine à libération prolongée par rapport à 68,2 % dans sous placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucune observation supplémentaire relative à l'innocuité, associée au traitement par quétiapine à libération prolongée n'a été faite pendant 9 mois (durée médiane 7 mois). En particulier, les cas d'effets indésirables extrapyramidaux et de prise de poids n'ont pas augmenté avec un traitement à long terme par quétiapine à libération prolongée.

Trouble bipolaire

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine a démontré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques à 3 et à 12 semaines dans les deux essais en monothérapie. L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée a ensuite été démontrée de façon significative par rapport au placebo dans une étude additionnelle de 3 semaines. La quétiapine à libération prolongée a été dosée dans un intervalle de 400 mg/jour à 800 mg/jour et la dose moyenne était environ de 600 mg/jour. Les données sur l'utilisation de la quétiapine en combinaison avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques aigus, modérés à sévères, à 3 et à 6 semaines sont limitées ; la combinaison thérapeutique a cependant été bien tolérée. Les données ont montré un effet additif à la troisième semaine. Une deuxième étude n'a pas démontré d'effet additif à la sixième semaine.

Dans un essai clinique chez des patients présentant des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires I ou II, la quétiapine à libération prolongée 300 mg/jour a montré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction du score total sur l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)).

Dans 4 essais cliniques additionnels avec la quétiapine, d'une durée de 8 semaines chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la quétiapine à libération prolongée à 300 mg et à 600 mg était significativement supérieure au placebo pour les critères principaux pertinents : amélioration moyenne du score sur l'échelle MADRS et réponse définie par une amélioration d'au moins 50 % du score total sur l'échelle MADRS par rapport à l'évaluation initiale. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de quétiapine à libération prolongée et ceux recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de continuation de deux de ces études, il a été démontré qu'un traitement à long terme de patients ayant répondu au traitement par quétiapine à libération prolongée à 300 mg ou à 600 mg était efficace par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs, mais pas en ce qui concerne les symptômes maniaques.

Dans deux études sur la prévention de la récurrence évaluant la quétiapine associée à des thymorégulateurs chez des patients souffrant d'épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, la combinaison avec la quétiapine était supérieure aux thymorégulateurs en monothérapie en augmentant avant la survenue de récurrence des épisodes thymiques quels qu'ils soient (maniaques, mixtes ou dépressifs). La quétiapine était administrée deux fois par jour en dose totale de 400 mg à 800 mg/jour en bithérapie avec du lithium ou du valproate.

Dans une étude randomisée de 6 semaines avec la quétiapine à libération prolongée associée au lithium comparée avec la quétiapine à libération prolongée associée à un placebo chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, la différence de l'amélioration moyenne sur échelle YMRS entre le groupe lithium et le groupe placebo était de 2,8 points et la différence en pourcentage des répondeurs (définis comme une amélioration de 50 % sur l'échelle YMRS par rapport à l'évaluation initiale) était de 11 % (79 % dans le groupe lithium par rapport à 68 % dans le groupe placebo).

Dans une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement) sur la prévention de la récurrence chez des patients souffrant d'épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, la quétiapine était supérieure placebo en augmentant avant la survenue de récurrence de tout épisode thymique (maniaque, mixte ou dépressif) chez les patients présentant un trouble bipolaire I. Le nombre de patients avec un épisode thymique était de 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, de 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et de 95 (26,1 %) dans le groupe lithium. Chez les patients ayant répondu à la quétiapine, lorsque l'on a comparé le traitement continu par quétiapine à un passage au lithium, les résultats ont indiqué qu'un passage à un traitement par lithium ne semble pas associé à une augmentation du délai avant la survenue d'une récurrence d'un épisode thymique.

Episodes dépressifs majeurs dans le TDM

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients ayant répondu insuffisamment à au moins un antidépresseur. A des doses de 150 mg et de 300 mg/jour, la quétiapine à libération prolongée administrée en traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine) a montré une efficacité supérieure au traitement antidépresseur seul en réduisant les symptômes dépressifs, mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle MADRS (variation moyenne par la méthode des moindres carrés de 2 à 3,3 points par rapport au placebo).

L'efficacité et l'innocuité à long terme d'une utilisation en tant que traitement adjuvant chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées, mais l'efficacité et l'innocuité à long terme d'une utilisation en monothérapie ont été évaluées chez des patients adultes (voir ci-après).

Les études suivantes ont été conduites avec la quétiapine à libération prolongée en monothérapie, cependant la quétiapine à libération prolongée n'est indiquée que pour une utilisation en traitement adjuvant :

Dans trois des quatre études à court terme (jusqu'à 8 semaines) en monothérapie, chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, la quétiapine à libération prolongée administrée à des doses de 50 mg, de 150 mg et de 300 mg par jour a démontré une efficacité supérieure au placebo en réduisant les symptômes dépressifs, mesurée par l'amélioration du

score total sur l'échelle MADRS (variation moyenne par la méthode des moindres carrés de 2 à 4 points par rapport au placebo).

Dans une étude de prévention des rechutes, des patients présentant des épisodes dépressifs stabilisés par monothérapie par quétiapine à libération prolongée administrée en ouvert pendant au moins 12 semaines ont été randomisés afin de recevoir une fois par jour soit la quétiapine à libération prolongée soit un placebo sur une durée allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée pendant la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des rechutes était de 14,2 % chez les patients traités par quétiapine à libération prolongée et de 34,4 % chez les patients sous placebo.

Dans une étude à court terme (9 semaines) chez des patients âgés (66 à 89 ans) ne présentant pas de démence, souffrant d'un trouble dépressif majeur, la quétiapine à libération prolongée administrée à des doses allant de 50 mg à 300 mg par jour a démontré une efficacité supérieure au placebo en réduisant les symptômes dépressifs, mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle MADRS (variation moyenne par la méthode des moindres carrés de -7,54). Dans cette étude, les patients randomisés sous quétiapine à libération prolongée ont reçu 50 mg/jour les trois premiers jours. La dose pouvait être augmentée jusqu'à 100 mg/jour le quatrième jour, jusqu'à 150 mg/jour le huitième jour et jusqu'à 300 mg/jour en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au médicament. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée a été de 160 mg/jour. Sauf en ce qui concerne l'incidence des symptômes extrapyramidaux (voir rubrique 4.8 et « Sécurité clinique » ci-dessous), la tolérance à la quétiapine à libération prolongée une fois par jour chez les patients âgés était comparable à celle constatée chez les adultes (18-65 ans). Le pourcentage de patients randomisés de plus de 75 ans était de 19 %.

Sécurité clinique :

Dans des essais cliniques comparatifs à court terme avec placebo dans la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire sous placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8,0 % pour le placebo ; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo). Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été constatés chez des patients traités par quétiapine par rapport à ceux sous placebo dans des essais cliniques comparatifs à court terme avec placebo dans le TDM et la dépression bipolaire. Dans des essais comparatifs à court terme avec placebo portant sur la dépression bipolaire, l'incidence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine par rapport à 3,8 % pour le placebo. Dans des essais cliniques comparatifs de monothérapie à court terme avec placebo portant sur le trouble dépressif majeur, l'incidence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine à libération prolongée et de 3,2 % pour le placebo. Dans un essai comparatif de monothérapie à court terme avec placebo chez des patients souffrant de trouble dépressif majeur, l'incidence totale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % pour la quétiapine à libération prolongée et de 2,3 % pour le placebo. Dans la dépression bipolaire et le TDM, l'incidence des effets indésirables individuels (p. ex. acathésie, troubles extrapyramidaux, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédait pas 4 % dans chacun des groupes traités.

Dans des études comparatives à court terme (de 3 à 8 semaines) de doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour) avec placebo, la prise de poids moyenne chez les patients traités par quétiapine allait de 0,8 kg pour la dose de 50 mg/jour à 1,4 kg pour la dose de 600 mg/jour (avec une prise de poids plus faible pour la dose de 800 mg/jour), par rapport à 0,2 kg pour les patients sous placebo. Le pourcentage de patients traités par quétiapine qui ont pris ≥ 7 % de poids corporel allait de 5,3 % pour la dose de 50 mg/jour à 15,5 % pour la dose de 400 mg/jour (avec une prise de poids plus faible pour les doses quotidiennes de 600 mg et de 800 mg), par rapport à 3,7 % pour les patients sous placebo.

Une étude randomisée de 6 semaines avec du lithium associé à la quétiapine à libération prolongée comparé à un placebo associé à la quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, a montré que l'association de la quétiapine à libération prolongée avec du lithium produit plus d'effets indésirables (63 % par rapport à 48 % pour la quétiapine à libération prolongée associée au placebo). Les résultats sur l'innocuité ont montré une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux chez 16,8 % des patients dans le groupe lithium et par rapport à 6,6 % des patients dans le groupe placebo, la majorité de ces symptômes consistant en des tremblements rapportés chez 15,6 % des patients dans le groupe lithium et chez 4,9 % des patients dans le groupe placebo. L'incidence de la somnolence était plus élevée dans le groupe quétiapine à libération prolongée associée au lithium (12,7 %) par rapport à la quétiapine à libération prolongée associée au placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage de patients ayant pris du poids (≥ 7 %) était plus élevé dans le groupe lithium (8,0 %) que dans le groupe placebo (4,7 %).

Des essais à plus long terme portant sur la prévention des rechutes comprenaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines), pendant laquelle les patients recevaient un traitement par quétiapine, suivi par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients ont reçu soit de la quétiapine soit un placebo. Pour les patients randomisés sous quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,56 kg et à la semaine 48 de la période randomisée la prise de poids était de 3,22 kg, par rapport au poids au début de la phase ouverte. Pour les patients randomisés sous placebo, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,39 kg et à la semaine 48 de la période randomisée la prise de poids était de 0,89 kg, par rapport au poids au début de la phase ouverte.

Dans des études comparatives avec placebo chez des patients âgés souffrant de psychoses liées à une démence, l'incidence des effets indésirables cérébrovasculaires pour 100 années-patients n'était pas supérieure chez les patients traités par quétiapine par rapport aux patients sous placebo.

Dans tous les essais comparatifs à court terme avec placebo portant sur la monothérapie chez des patients ayant un nombre initial de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins une diminution du nombre de neutrophiles à une valeur $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % chez les patients traités par quétiapine par rapport à 1,5 % chez les patients sous placebo. L'incidence de diminutions entre $>0,5$ et $<1,0 \times 10^9/l$ était la même (0,2 %) chez les patients traités par quétiapine et chez les patients sous placebo. Dans tous les essais cliniques (comparatifs avec placebo, ouverts, comparatifs avec substance active) chez des patients ayant un nombre initial de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins une diminution du nombre de neutrophiles à une valeur $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 2,9 % et l'incidence d'au moins une diminution du nombre de neutrophiles à une valeur $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % chez les patients traités par quétiapine.

Le traitement par quétiapine a été associé à des diminutions liées à la dose du taux des hormones thyroïdiennes. L'incidence de modifications du taux de TSH était de 3,2 % pour la quétiapine par rapport à 2,7 % pour le placebo. L'incidence de modifications réciproques des taux de T_3 ou de T_4 et de TSH potentiellement significatives sur le plan clinique était rare, et les changements observés des taux d'hormones thyroïdiennes n'ont pas été associés à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique. La réduction de la T_4 totale et libre était maximale dans les six premières semaines du traitement par quétiapine, sans réduction supplémentaire durant la prolongation du traitement. Dans environ 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par quétiapine était associé à une inversion des effets sur la T_4 totale et libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataracte/opacité du cristallin

Dans un essai clinique destiné à évaluer le potentiel cataractogène de la quétiapine (200-800 mg/jour) par comparaison à la rispéridone (2-8 mg/jour) chez des patients schizophrènes ou souffrant d'un trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients ayant présenté une augmentation du degré d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé dans le groupe sous quétiapine (4 %) que dans le groupe sous rispéridone (10 %), après une exposition d'au moins 21 mois.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et l'innocuité de la quétiapine ont été étudiées dans une étude comparative avec placebo d'une durée de 3 semaines portant sur le traitement de la manie (n=284 patients originaires des Etats-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Environ 45 % de la population de patients avait un diagnostic additionnel de TDAH. De plus, une étude comparative avec placebo, d'une durée de 6 semaines, a été conduite sur le traitement de la schizophrénie (n=222 patients, âgés de 13 à 17 ans). Dans ces deux études, les patients qui ne répondaient pas suffisamment à la quétiapine avaient été exclus. Le traitement par quétiapine a été instauré à 50 mg/jour et augmenté le deuxième jour jusqu'à 100 mg/jour ; ensuite, la dose a été augmentée jusqu'à une dose cible (manie : 400 à 600 mg/jour ; schizophrénie : 400 à 800 mg/jour) par incréments de 100 mg/jour administré en deux ou trois fois par jour.

Dans l'étude sur la manie, la différence dans la variation moyenne par la méthode des moindres carrés par rapport à la valeur initiale du score total sur l'échelle YMRS (substance active moins placebo) était de -5,21 pour la quétiapine à une dose de 400 mg/jour et de -6,56 pour la quétiapine à une dose de 600 mg/jour. Le taux de patients répondeurs (amélioration ≥ 50 % sur l'échelle YMRS) était de 64 % pour la quétiapine à une dose de 400 mg/jour, de 58 % pour la dose de 600 mg/jour et de 37 % pour le bras placebo.

Dans l'étude sur la schizophrénie, la différence dans la variation moyenne par la méthode des moindres carrés par rapport à la valeur initiale du score total sur l'échelle PANSS (substance active moins placebo) était de -8,16 pour la quétiapine à une dose de 400 mg/jour et de -9,29 pour la quétiapine à une dose de 800 mg/jour. Ni le schéma posologique à dose faible (400 mg/jour) ni celui à dose élevée (800 mg/jour) était supérieur au placebo en ce qui concerne le pourcentage de patients parvenant à une réponse à la quétiapine, définie comme une réduction ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale du score total sur l'échelle PANSS. Dans la manie comme dans la schizophrénie, des doses élevées ont produit un plus faible nombre de réponses.

Dans un troisième essai comparatif à court terme avec placebo portant sur la monothérapie par quétiapine à libération prolongée chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) souffrant de dépression bipolaire, l'efficacité n'a pas été démontrée.

Aucune donnée n'est disponible sur le maintien de l'effet ni sur la prévention de la récurrence dans ce groupe d'âge.

Sécurité clinique

Dans les essais pédiatriques à court terme sur la quétiapine décrit ci-dessus, les taux de SEP dans le bras actif par rapport au placebo étaient respectivement de 12,9 % et de 5,3 % dans l'essai sur la schizophrénie, respectivement de 3,6 % et de 1,1 % dans l'essai sur la manie bipolaire et respectivement de 1,1 % et de 0 % dans l'essai sur la dépression bipolaire. Les taux de prise de poids ≥ 7 % par rapport au poids corporel initial dans le bras actif par rapport au placebo étaient respectivement de 17 % et de 2,5 % dans les essais sur la schizophrénie et la manie bipolaire et respectivement de 13,7 % et de 6,8 % dans l'essai sur la

dépression bipolaire. Les taux d'événements apparentés au suicide dans le bras actif par rapport au placebo étaient respectivement de 1,4 % et de 1,3 % dans l'essai sur la schizophrénie, respectivement de 1,0 % et de 0 % dans l'essai sur la manie bipolaire et respectivement de 1,1 % et de 0 % dans l'essai sur la dépression bipolaire. Au cours d'une phase de suivi étendue après traitement dans l'essai sur la dépression bipolaire, deux événements additionnels apparentés au suicide ont été rapportés chez deux patients ; l'un de ces patients était sous quétiapine au moment de l'événement.

Sécurité à long terme

Une extension en ouvert, d'une durée de 26 semaines, des essais à court terme (n=380 patients), avec des doses flexibles de quétiapine de 400 à 800 mg/jour a fourni des données supplémentaires en ce qui concerne l'innocuité. Des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des enfants et des adolescents et des augmentations de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et du taux sérique de prolactine ont été rapportées avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En ce qui concerne la prise de poids, en corrigeant pour la croissance normale à long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la valeur initiale de l'indice de masse corporelle (IMC) a été utilisée comme critère de changement significatif sur le plan clinique ; 18,3 % des patients traités par quétiapine pendant au moins 26 semaines ont répondu à ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

La quétiapine est bien absorbée après administration orale. La quétiapine à libération prolongée produit des pics de concentrations plasmatiques de quétiapine et de norquétiapine environ 6 heures après administration (T_{max}). Le pic de concentration molaire à l'équilibre du métabolite actif norquétiapine s'élève à 35 % de celui observé pour la quétiapine.

Les pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires et proportionnelles à la dose jusqu'à une dose de 800 mg administrée une fois par jour. Lorsque la quétiapine à libération prolongée administrée une fois par jour est comparée à la même dose totale quotidienne de fumarate de quétiapine administrée deux fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps est équivalente, mais la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est inférieure de 13 % à l'état d'équilibre. Lorsque la quétiapine à libération prolongée est comparée à la quétiapine à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est inférieure de 18 %.

Dans une étude sur les effets de la consommation d'aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, il a été constaté qu'un repas riche en graisses produisait une augmentation statistiquement significative de la C_{max} et de l'ASC de la quétiapine à libération prolongée respectivement d'environ 50 % et 20 %. Il ne peut pas être exclu que l'effet d'un repas riche en graisses sur la formulation puisse être plus important. Par comparaison, un repas léger n'avait aucun effet significatif sur la C_{max} ou l'ASC de la quétiapine. Il est recommandé de prendre la quétiapine à libération prolongée une fois par jour en dehors des repas.

Distribution :

La quétiapine se lie à environ 83 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation :

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, moins de 5 % du composé d'origine étant éliminé sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine radiomarquée.

Dans des études *in vitro*, il a été établi que le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine par l'intermédiaire du cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formée et éliminée par l'intermédiaire du CYP3A4.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) se sont avérés de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome humain P450 *in vitro*. L'inhibition *in vitro* du CYP a été observée uniquement à des concentrations environ 5 à 50 fois plus élevées que celles observées chez l'homme à des doses situées entre 300 et 800 mg/jour. Sur la base de ces résultats *in vitro*, il est improbable que l'administration concomitante de quétiapine et d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme catalysé par le cytochrome P450 de ces autres médicaments. Il ressort d'études sur l'animal que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Cependant, dans une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques, aucune augmentation de l'activité du cytochrome P450 n'a été démontrée après administration de quétiapine.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de la quétiapine et de la norquétiapine est respectivement d'environ 7 et 12 heures. Approximativement 73 % du médicament radiomarké est excrété dans l'urine et 21 % dans les fèces, moins de 5 % de la radioactivité totale représentant la substance d'origine sous forme inchangée. La fraction de la dose molaire de quétiapine libre et de son métabolite plasmatique humain actif, la norquétiapine, excrétée dans l'urine est < 5 %.

Populations particulières

Sexe :

La pharmacocinétique de la quétiapine est la même chez l'homme et chez la femme.

Personnes âgées :

La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées est environ 30 à 50 % inférieure à celle constatée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale :

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 25 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²), mais les valeurs individuelles de clairance se situent dans les limites observées chez les sujets sains.

Insuffisance hépatique :

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25 % chez les personnes atteintes de troubles hépatiques connus (cirrhose alcoolique stable). Étant donné que la quétiapine est largement métabolisée par le foie, des taux plasmatiques élevés sont prévisibles dans la population souffrant de troubles hépatiques. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques ont été échantillonnées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec 400 mg de quétiapine deux fois par jour. À l'équilibre, le taux plasmatique normalisé du composé d'origine, la quétiapine, chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) était en général similaire à celui constaté chez les adultes, bien que la C_{max} chez les enfants était à la limite supérieure de la fourchette des valeurs observées chez les adultes. L'ASC et la C_{max} pour le métabolite actif, la norquétiapine, étaient supérieures, respectivement d'environ 62 % et 49 % chez les enfants (10-12 ans) et respectivement d'environ 28 % et 14 % chez les adolescents (13-17 ans) par rapport aux adultes.

Aucune information n'est disponible pour la quétiapine à libération prolongée chez les enfants et les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune évidence de génotoxicité n'a été démontrée dans une série d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Chez des animaux de laboratoire, à un niveau d'exposition cliniquement pertinent, les anomalies suivantes ont été constatées, qui n'ont pas encore été confirmées dans des recherches cliniques à long terme :

chez le rat, un dépôt de pigment dans la glande thyroïde ; chez le singe cynomolgus, une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques de T₃, une diminution du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges et de globules blancs et chez le chien, une opacité du cristallin et une cataracte. (Pour la cataracte/l'opacité du cristallin, voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryofœtale chez le lapin, l'incidence de la courbure carpe/tarse était augmentée. Cet effet est survenu en présence d'effets maternels manifestes, tels qu'une réduction de la prise de poids. Ces effets étaient apparents à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement supérieurs à ceux obtenus chez l'homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de ces observations pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité chez le rat, une réduction marginale de la fertilité mâle, une pseudogestation, un prolongement du diœstrus, un allongement de l'intervalle précoïtal et une réduction du taux de grossesse ont été observés. Ces effets sont liés à une augmentation du taux de prolactine et ne sont pas directement pertinents pour l'homme en raison des différences dans le contrôle hormonal de la reproduction entre les espèces.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1), type A.

Lactose anhydre

Stéarate de magnésium

Maltose cristallin

Talc

Enrobage

Acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1), type A.

Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacon en PEHD :

La durée de vie n'est pas affectée après l'ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée sont emballés dans des plaquettes blanches opaques en PVC/PCTFE-feuille d'aluminium ou en flacon en PEHD blanc et opaque, doté d'un bouchon à vis en polypropylène avec une sécurité enfants et d'un opercule scellé par induction et sont mis dans une boîte en carton.

Les plaquettes sont présentées comme suit : 10, 30, 50, 56, 60 et 100 comprimés.

Les flacons sont présentés comme suit : 60 et 120 comprimés.

Les flacons de 120 comprimés sont limités à une utilisation en domaine hospitalier et à la distribution de doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Quetiapin Retard Sandoz 50 mg: BE483360 (plaquette)
Quetiapin Retard Sandoz 50 mg: BE518364 (flacon)
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg: BE483386 (plaquette)
Quetiapin Retard Sandoz 200 mg: BE518373 (flacon)
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg: BE483395 (plaquette)
Quetiapin Retard Sandoz 300 mg: BE518382 (flacon)
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg: BE483404 (plaquette)
Quetiapin Retard Sandoz 400 mg: BE518391 (flacon)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 décembre 2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 8 mai 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 07/2024

Date d'approbation : 08/2024