

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quetiapine Krka 25 mg comprimés pelliculés
 Quetiapine Krka 100 mg comprimés pelliculés
 Quetiapine Krka 150 mg comprimés pelliculés
 Quetiapine Krka 200 mg comprimés pelliculés
 Quetiapine Krka 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 300 mg de quétiapine (sous forme d'hémifumarate de quétiapine).

Excipient(s) à effet notoire

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Lactose	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
Sodium	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés de 25 mg: comprimé pelliculé rond de couleur rouge clair, à bord biseauté.
 Comprimés de 100 mg: comprimé pelliculé rond de couleur jaune-brun.
 Comprimés de 150 mg: comprimé pelliculé rond de couleur blanche à bord biseauté.
 Comprimés de 200 mg: comprimé pelliculé rond de couleur blanche.
 Comprimés de 300 mg: comprimé pelliculé de couleur blanche, en forme de gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Quetiapine Krka est indiqué dans:

- le traitement de la schizophrénie,
- le traitement des troubles bipolaires:
 - dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires,
 - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires,
 - pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez des patients présentant des troubles bipolaires, qui ont antérieurement répondu au traitement par la quétiapine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que les

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 2 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

patients reçoivent une information claire sur la posologie adaptée à leur état.

Adultes:

Traitement de la schizophrénie

Pour le traitement de la schizophrénie, Quetiapine Krka doit être administré 2 fois par jour. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement est de: 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). A partir du 4^{ème} jour, la dose doit être ajustée dans l'intervalle habituellement efficace, c'est-à-dire 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, la dose peut être ajustée entre des posologies de 150 à 750 mg/jour.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

Pour le traitement des épisodes maniaques associés à des troubles bipolaires, Quetiapine Krka doit être administré 2 fois par jour. Pendant les 4 premiers jours de traitement, la dose totale journalière sera de 100 mg (jour 1), 200 mg (jour 2), 300 mg (jour 3) et 400 mg (jour 4). La dose peut être ajustée jusqu'à un maximum de 800 mg/jour au jour 6 par incréments de 200 mg/jour au maximum.

Selon la réponse clinique de chaque patient et sa tolérance au traitement, la dose pourra être ajustée entre 200 et 800 mg/jour. La dose efficace est habituellement comprise entre 400 et 800 mg/jour.

La dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans un intervalle de 200 à 800 mg/jour. La dose habituellement efficace se situe entre 400 et 800 mg/jour.

Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

Quetiapine Krka doit être administré 1 fois par jour au moment du coucher. La dose totale journalière pendant les 4 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 recommandée est de 300 mg par jour. Lors d'études cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg (voir rubrique 5.1). Les patients individuels peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses plus importantes que 300 mg doivent être initiées par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des troubles bipolaires. En ce qui concerne la tolérance du patient individuel, des études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée.

Prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires

Pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients qui ont répondu à la quetiapine pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg en 2 prises par jour. Il est important que la dose efficace la plus faible soit utilisée pour le traitement de maintien.

Utilisation chez les sujets âgés:

Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques, Quetiapine Krka sera utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement plus lentement que chez un sujet plus jeune et la posologie journalière peut être plus basse. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quetiapine était 30 à 50 % inférieure à celle des patients plus jeunes.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires.

Population pédiatrique:

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 3 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Quetiapine Krka n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées par placebo sont présentées dans les rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale:

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique:

La quetiapine est largement métabolisée par le foie. Quetiapine Krka doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique connue, la dose initiale sera de 25 mg/jour. Il convient d'augmenter chaque jour la dose, par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à ce qu'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient pris individuellement, soit atteinte.

Mode d'administration

Quetiapine Krka peut être administré avec ou sans aliments.

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 agents antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone, est contre-indiquée. Voir également la rubrique 4.5.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme Quetiapine Krka a plusieurs indications, le profil de sécurité devra être interprété en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

Population pédiatrique

La quetiapine n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quetiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus haute fréquence chez les enfants et les adolescents, par comparaison avec des adultes (augmentation de l'appétit, augmentations de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'était pas vu antérieurement lors d'études chez les adultes a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des changements dans les tests de la fonction thyroïdienne ont également été observés chez les enfants et les adolescents.

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

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents, la quetiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison avec le placebo chez des patients traités pour la schizophrénie, la manie bipolaire et la dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 4 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La dépression dans les troubles bipolaires est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. Vu que l'amélioration clinique peut ne survenir qu'après plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début de rétablissement.

De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause des facteurs de risque connus pour 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. En outre, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent dès lors également être appliquées lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques, contrôlés par placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, ou de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Lors d'études à court terme contrôlées par placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités avec la quétiapine par comparaison avec ceux traités par placebo (3,0 % versus 0 %, respectivement). Une étude rétrospective en population sur l'utilisation de quétiapine dans le traitement de patients présentant des troubles dépressifs majeurs a mis en évidence un risque accru d'automutilation et de suicide chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédents d'automutilation pendant la prise de quétiapine avec d'autres antidépresseurs.

Risque métabolique

Etant donné le risque d'aggravation du profil métabolique, incluant des changements sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides, observé au cours des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients devront être évalués à l'initiation du traitement et régulièrement contrôlés au cours du traitement. Une aggravation de ces paramètres devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires (voir rubriques 4.8 et 5.1).

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 5 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent liée à une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nocive chez les patients qui développent ces symptômes.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par la quétiapine devront être envisagés. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Somnolence et sensations vertigineuses

Le traitement par la quétiapine a été associé à de la somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la sédation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'une intensité faible à modérée. Les patients qui présentent de la somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un contact plus fréquent pendant un minimum de 2 semaines à partir du début de la somnolence, ou jusqu'à l'amélioration des symptômes et l'arrêt du traitement pourrait devoir être envisagé.

Hypotension orthostatique

Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses en rapport (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut majorer la survenue de blessures accidentelles (chute), particulièrement dans la population âgée. Dès lors, les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament.

La quétiapine sera administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. Lorsqu'une hypotension orthostatique se produit, il convient d'envisager une réduction de la dose ou un ajustement plus progressif, particulièrement chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnée du sommeil

Un syndrome d'apnée du sommeil a été rapporté chez des patients utilisant la quétiapine. Chez les patients qui ont des antécédents ou présentant un risque d'apnée du sommeil, et qui reçoivent de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central, tels que les patients en surpoids/obèse ou les patients de sexe masculin, la quétiapine doit être utilisée avec prudence.

Convulsions

Dans des études cliniques contrôlées portant sur des patients sous quétiapine ou placebo, aucune différence quant à l'apparition de convulsions n'est apparue. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence s'impose 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 la conscience, la rigidité musculaire, l'instabilité autonome et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine sera arrêté et un traitement médical

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

approprié sera instauré.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Quetiapine Krka 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 par d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier lors de l'initiation 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 dose ou un arrêt du traitement doit être envisagé en fonction de la gravité des symptômes.

Neutropénie sévère et agranulocytose

Dans des études cliniques avec la quetiapine, on a rapporté des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$). Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée dans les quelques mois après l'initiation du traitement par la quetiapine. Il n'existait pas de lien clair avec la dose. Durant l'expérience postérieure à la commercialisation, quelques cas ont été fatals. D'éventuels facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs (WBC) et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, quelques cas se sont produits chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Le traitement par la quetiapine doit être arrêté chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9/l$. Les patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie doit être considérée chez des patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en absence de facteur(s) prédisposant évident(s) et devrait être prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée.

Les patients doivent être avertis de rapporter immédiatement les signes/symptômes apparentés à une agranulocytose ou une infection (ex. fièvre, faiblesse, léthargie, ou maux de gorge) à tout moment durant le traitement par Quetiapine Krka. De tels patients doivent avoir une numération des globules blancs (WBC) et une numération absolue des neutrophiles (ANC) réalisée rapidement, en particulier en l'absence de facteurs prédisposant.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquetiapine, un métabolite actif de la quetiapine, possède une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Cela contribue aux effets indésirables qui reflètent des effets anticholinergiques lorsque la quetiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, et dans le cadre d'overdose. La quetiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quetiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant ou ayant eu des antécédents de rétention urinaire, une hypertrophie de la prostate cliniquement significative, une obstruction intestinale ou des affections apparentées, une augmentation de la pression intra-oculaire ou glaucome à angle fermé. (voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9).

Interactions

Voir aussi rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de la quetiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 7 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci soit si nécessaire remplacé par un médicament non inducteur (ex. le valproate sodique).

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée, conformément aux recommandations en 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, dont quelques cas fatals, ont été rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et 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 une diminution des taux de cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements des taux de lipides devront être gérés de manière cliniquement appropriée.

Allongement du QT

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine ne s'accompagnait pas d'un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Lors de la période après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est prescrite aux patients souffrant d'affections cardiovasculaires ou avec des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque l'on prescrit de la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou en même temps que des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés lors des études cliniques et durant l'expérience post-commercialisation (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.

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 8 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

On a rapporté des symptômes aigus de sevrage tels qu'insomnies, nausées, maux de tête, diarrhées, vomissements, vertiges et irritabilité après l'arrêt brusque de quétiapine. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 4.8).

Patients âgés souffrant de psychose liée à la démence

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

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés avec placebo sur des populations atteintes de démence, on a constaté que le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé par certains antipsychotiques atypiques. On ne connaît pas le mécanisme responsable de cette augmentation. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec 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 d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse a signalé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n=710, âge moyen: 83 ans, extrêmes: 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine était de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inscrits dans ces études sont décédés de diverses causes qui étaient prévisibles dans cette population.

Patients âgés souffrant de maladie de Parkinson/parkinsonisme

Une étude rétrospective en population sur l'utilisation de quétiapine dans le traitement de patients présentant des TDM a mis en évidence un risque accru de décès chez des patients âgés >65 ans pendant la prise de quétiapine. Cette association n'est pas présente lorsque les patients souffrant de MP ont été retirés de l'analyse. La prudence est de mise en cas de prescription de la quétiapine à des patients âgés souffrant de MP.

Dysphagie

De la dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie par aspiration.

Constipation et obstruction intestinale

La constipation représente un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez des patients qui ont un risque plus élevé d'obstruction intestinale, y compris ceux qui reçoivent plusieurs médicaments concomitantes diminuant la motilité intestinale et/ou ne rapportant pas les symptômes de constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un ileus doivent être pris en charge au moyen d'une surveillance étroite et de soins urgents.

Thrombo-embolies veineuses

Des cas de thrombo-embolies veineuses ont été rapportés avec des antipsychotiques. Puisque les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques acquis pour les

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 9 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

thrombo-embolies veineuses, tous les facteurs de risque pour les thrombo-embolies veineuses doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés dans tous les cas, de nombreux patients avaient des facteurs connus pour leur association à la pancréatite tels que des triglycérides augmentés (voir rubrique 4.4), des calculs et la consommation d'alcool.

Autres informations

Les données disponibles sur l'association de Quetiapine Krka avec le valproate ou le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées, un traitement combiné a cependant été bien toléré (voir rubriques: 4.8 en 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 3^{ème} semaine.

Mauvais usage et abus

Des cas d'abus et de mauvais traitements ont été signalés. La prudence peut être nécessaire lors de la prescription de la quétiapine chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Lactose:

Ce médicament contient du lactose. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une rare intolérance héréditaire au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Sodium:

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

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

En raison des effets primaires de la quétiapine sur le système nerveux central, Quetiapine Krka doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments d'action centrale 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 le risque de syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle, est augmenté (voir rubrique 4.4).

La prudence est de mise lorsque l'on traite des patients recevant d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques) (voir rubrique 4.4).

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine ayant pour médiateur le cytochrome P450. Dans un essai mené chez des volontaires sains, l'administration concomitante de quétiapine avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP 3A4) a augmenté de 5 à 8 fois l'ASC de la quétiapine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de quétiapine et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée. La prise de quétiapine avec le jus de pamplemousse n'est pas non plus recommandée.

Dans une étude pharmacocinétique à doses multiples, une augmentation significative de la clairance de la quétiapine a été observée lors de l'administration de carbamazépine (un inducteur connu des

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 10 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

enzymes hépatiques) au cours du traitement par quétiapine. Cette augmentation de la clairance a réduit l'exposition systémique à la quétiapine (telle qu'elle est mesurée par l'ASC) à une moyenne de 13 % par comparaison avec les patients recevant la quétiapine seule. Du fait de cette interaction, une baisse de la concentration plasmatique est possible, ce qui peut nuire à l'efficacité du traitement par la quétiapine.

L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) a provoqué une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci soit si nécessaire remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique) (voir rubrique 4.4).

Le profil pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifié par l'administration concomitante d'antidépresseurs, imipramine (inhibiteur connu du CYP 2D6) ou fluoxétine (inhibiteur connu du CYP 3A4 et du CYP 2D6).

L'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la quétiapine.

L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a augmenté la clairance de la quétiapine de 70 % environ.

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

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

Dans une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et quétiapine à libération immédiate à un placebo associé à quétiapine à libération immédiate chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, on a observé une plus grande incidence de manifestations extrapyramidales (en particulier des tremblements), une somnolence, et une prise de poids dans le groupe additionnel («add-on») recevant le lithium par rapport à celui recevant le placebo (voir section 5.1).

Les profils pharmacocinétiques du valproate sodique et de la quétiapine ne subissent pas de modification cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective chez des enfants et des adolescents traités par du valproate, de la quétiapine ou les deux associés, a montré une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe recevant l'association par rapport à ceux traités par monothérapie.

On n'a pas réalisé d'études formelles d'interaction avec les médicaments cardiovasculaires couramment prescrits.

La prudence s'impose lorsque l'on utilise de la quétiapine simultanément avec des médicaments susceptibles de perturber la balance en électrolytes ou d'allonger l'intervalle QT.

Des faux positifs ont été rapportés lors de dosages immunoenzymatiques de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez des patients qui avaient pris de la quétiapine. Une confirmation des résultats douteux de screening immunologique par une méthode chromatographique appropriée est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 11 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Grossesse

Premier trimestre

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses), incluant des rapports individuels et certaines études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformations dues au traitement. Cependant, sur base de toutes les données disponibles, une conclusion définitive ne peut pas être tirée. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devrait être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus.

Troisième trimestre

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

Allaitement

D'après des données très limitées issues de rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel, l'excrétion de la quétiapine à des doses thérapeutiques ne semble pas constante. En raison du manque de données robustes, la décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par Quetiapine Krka doit être prise 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 établis. Des effets liés à une augmentation des taux de prolactine ont été observés chez le rat, bien qu'ils ne soient pas directement transposables à l'homme (voir rubrique 5.3).

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

En raison de ses effets primaires sur le système nerveux central, la quétiapine est susceptible d'altérer les activités nécessitant de la vigilance. Par conséquent, on déconseillera aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine tant que la sensibilité individuelle du patient n'est pas connue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont: somnolence, vertiges, bouche sèche, maux de tête, symptômes de sevrage (arrêt du traitement), élévation des taux sériques de triglycérides, élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

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

Les fréquences des effets indésirables associés à la prise de quétiapine sont présentées sous forme d'un tableau (Tableau 1), selon le format recommandé par le «Conseil pour les Organisations Internationales des Sciences Médicales» (groupe de travail CIOMS III, 1995).

Tableau 1 Effets indésirables associés au traitement avec la quétiapine

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 12 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées 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).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Hémoglobine diminuée ²²	Leucopénie ^{1,28} , neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés ²⁷	Thrombocytopénie, anémie, plaquettes ¹³ diminuées ¹ , neutropénie	Agranulocytose ²⁶		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , diminution de la T4 totale ²⁴ , diminution de la T4 libre ²⁴ , diminution de la T3 totale ²⁴ , augmentation de la TSH ²⁴	Diminution de la T3 libre ²⁴ , ²¹ hypothyroïdie		Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation des taux sériques de triglycérides ^{10,30} , élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) ^{11,30} , diminution du cholestérol HDL ^{17,30} , prise de poids ^{8,30}	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques ^{6,30}	Hyponatrémie ²⁰ , diabète sucré ^{1,5} , exacerbation d'un diabète préexistant	Syndrome métabolique ²⁹		
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation		
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensation vertigineuse ^{4,16} , maux de tête ^{2,16} , somnolence ² , symptômes extrapyramidaux ^{1,21}	Dysarthrie ⁴	Convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive ^{1,5} , syncope ^{4,16} , état confusionnel			
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ²³ , palpitations ⁴	Allongement du QT ^{1,12,18} , ³² bradycardie			Cardiomyopathie, myocardite
<i>Affections oculaires</i>		Vision floue				

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolies ¹ veineuses		AVC ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche	Dyspepsie, constipation vomissements ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancréatite ¹ , obstruction intestinale/iléus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) ³ , élévation des taux de gamma-GT ³	Elévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) ³	Jaunisse ³ , hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angiodème ³ , syndrome de Stevens-Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), rash médicamenteux 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 de sevrage médicamenteux du nouveau-né ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement mammaire, trouble menstruel		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (arrêt du traitement) ^{1,9}	Légère asthénie, œdème périphérique		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		irritabilité, fièvre				
<i>Investigations</i>				Elévation du taux de créatine phosphokinase sanguine		

- 1 Voir rubrique 4.4.
- 2 De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, et disparaît généralement avec l'administration continue de quetiapine.
- 3 Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à > 3 x ULN à un moment donné) des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des γ -GT ont été observées chez quelques patients traités par la quetiapine. Ces élévations sont habituellement réversibles lors de la continuation du traitement par la quetiapine.
- 4 Comme avec d'autres antipsychotiques à action α 1-adréno-bloquante, la quetiapine peut fréquemment provoquer de l'hypotension orthostatique associée à des vertiges, de la tachycardie et des syncopes chez quelques patients, surtout pendant la période initiale d'ajustement des doses (voir rubrique 4.4).
- 5 Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables s'est effectué uniquement sur base des données postérieures à la commercialisation.
- 6 Des glycémies à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou des glycémies non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), au moins une fois.
- 7 Une augmentation du taux de dysphagie avec la quetiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire.
- 8 Sur base d'une augmentation > à 7 % du poids corporel par rapport à la ligne de base. Survient principalement pendant les premières semaines du traitement chez les adultes.
- 9 Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques contrôlées par placebo avec administration en monothérapie en phase aiguë, et dont l'objectif était d'évaluer les symptômes d'interruption du traitement: insomnies, nausées, maux de tête, 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) au moins à un moment précis.
- 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) au moins à un moment précis. Une augmentation du cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen par patients qui ont eu cette augmentation était de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- 12 Voir texte ci-dessous,
- 13 Plaquettes $\leq 100 \times 10^9$ /l au moins à un moment précis.
- 14 Sur base des rapports d'effets indésirables notifiés dans les études cliniques, l'augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
- 15 Les niveaux de prolactine (patients > 18 ans): > 20 μ g/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes; > 30 μ g/l (> 1304,34 pmol/l) chez les femmes, à tout moment.
- 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 tout moment.
- 18 Incidence des patients qui ont un déplacement de QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quetiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont un déplacement cliniquement significatif est similaire entre la quetiapine et le placebo.
- 19 Déplacement de >132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois.
- 20 Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la quetiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 et 5.1).
- 21 Voir rubrique 5.1.
- 22 Diminution de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11 % des patients traités par la quetiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment.

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 15 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- 23 Ces rapports se sont souvent produits dans le cadre de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
- 24 Sur la base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T4 totale, T4 libre, T3 totale et T3 libre sont définis comme $< 0,8 \times$ la limite inférieure de la normale (pmol/l), et le changement de la TSH comme > 5 mIU/l à tout moment.
- 25 Basé sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).
- 26 D'après un changement des neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ à la sélection à $< 0,5 \times 10^9/l$ à tout moment durant le traitement et basé sur des patients avec une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) et une infection pendant tous les essais cliniques avec la quetiapine (voir rubrique 4.4).
- 27 D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- 28 D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- 29 D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quetiapine.
- 30 Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 4.4).
- 31 Voir rubrique 4.6.
- 32 Peut se présenter au début ou peu après la mise en place du traitement et être associé à une hypotension et/ou une syncope. La fréquence est basée sur des rapports d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associés dans tous les essais cliniques avec la quetiapine.
33. D'après une étude épidémiologique, rétrospective et non randomisée.

On a rapporté des cas d'allongement de QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicable, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes après l'utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme des effets de classe.

Population pédiatrique

Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes doivent être considérés chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables qui se produisent à une plus haute fréquence chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte.

Tableau 2 Effets indésirables chez les enfants et adolescents associés au traitement avec la quetiapine qui se produisent à une fréquence plus élevée que chez les adultes, ou non identifiés dans la population adulte

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées 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).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Augmentation de la prolactine ¹	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit	
<i>Affections du système nerveux</i>	Symptômes extrapyramidaux ^{3,4}	Syncope
<i>Affections vasculaires</i>	Pression sanguine augmentée ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site</i>		Irritabilité
PI_Text064754 2	- Updated:	Page 16 of 26

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>d'administration</i>		
-------------------------	--	--

1. Niveaux de prolactine (patients < 18 ans): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les sujets de sexe masculin; ≥ 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) chez les sujets de sexe féminin, à tout moment. Moins de 1 % des patients ont une augmentation du taux de prolactine > 100 µg/l.
2. Basé sur les déplacements au-dessus du seuil cliniquement significatif (adapté des critères des Instituts Nationaux de la Santé) ou des augmentations > 20 mmHg pour une pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour une pression sanguine diastolique, à tout moment lors de 2 études aiguës (3-6 semaines) contrôlées versus placebo chez les enfants et les adolescents.
3. Note: la fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais peut être associée à différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.
4. Voir rubrique 5.1.

Déclaration des 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 le système national de déclaration:

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 symptômes rapportés résultaient d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active tels que la somnolence et la sédation, la tachycardie, l'hypotension et des effets anticholinergiques.

Un surdosage peut conduire à un allongement du QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, une dépression respiratoire, une rétention urinaire, une confusion mentale, des délires et/ou agitation, un coma et la mort. Les patients avec un antécédent d'affection cardiovasculaire sévère peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4: «Hypotension orthostatique»).

Traitement d'un surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la quetiapine. En cas de symptômes sévères, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments; des mesures d'urgences sont recommandées, y compris établir et maintenir la respiration, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, contrôler et soutenir le système cardiovasculaire.

Sur base de la littérature publiée, des patients présentant délire et agitation et un syndrome anticholinergique clair peuvent être traités avec une administration de physostigmine (1-2 mg), sous contrôle ECG continu. Ceci n'est pas recommandé comme traitement standard à cause de l'effet négatif possible de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée en l'absence d'anomalies de l'ECG. Ne pas utiliser la physostigmine en cas de dysrythmie, de bloc cardiaque de tout degré ou de QRS élargi.

Bien qu'une prévention de l'absorption lors d'un surdosage n'ait pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage important et doit si possible être pratiqué dans l'heure qui suit la prise. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 17 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dans les cas de surdosage avec la quétiapine, une hypotension réfractaire doit être traitée avec les mesures appropriées telles que fluides intraveineux et/ou agents sympathomimétiques. Epinéphrine et dopamine doivent être évités, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension dans le cadre du blocage alpha induite par la quétiapine.

On continuera à veiller et à suivre le patient de près jusqu'à son rétablissement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antipsychotiques; diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines.
code ATC: N05AH04.

Mécanisme d'action:

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite actif chez l'homme, la norquétiapine, présent dans le plasma, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT₂) et ceux de la dopamine D₁ et D₂. On considère que c'est ce double antagonisme des récepteurs avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT₂ par rapport aux récepteurs D₂, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine n'ont pas d'affinité appréciable pour les récepteurs de la benzodiazépine mais une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et α_1 -adrénergiques et une affinité modérée pour les récepteurs α_2 -adrénergiques. La quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à grande pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du NAT et l'action d'agoniste partiel pour les sites 5HT_{1A} peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques:

La quétiapine est active dans les tests portant sur l'activité antipsychotique, tels l'évitement conditionné («conditioned avoidance»). Il ressort des mesures comportementales ou électro-physiologiques que la quétiapine inhibe également l'action des agonistes dopaminergiques et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, paramètre neurochimique du blocage des récepteurs D₂.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques et possède un profil atypique. Après administration chronique, la quétiapine n'induit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D₂. La quétiapine n'engendre qu'une légère catalepsie aux doses efficaces qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D₂. La quétiapine montre après administration chronique une sélectivité à l'égard du système limbique en induisant un blocage de la dépolarisation des neurones - contenant de la dopamine - mésolimbiques mais non nigrostriataux. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine a un risque minimum d'incidence de dystonie chez les singes Cebus sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique:

Schizophrénie

Au cours de trois études cliniques contrôlées avec placebo, chez des patients atteints de schizophrénie, avec des doses variables de quétiapine, la fréquence des symptômes extrapyramidaux ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques n'était pas différente entre le groupe sous quétiapine et le groupe sous placebo. Lors d'une étude contrôlée avec placebo évaluant des doses fixes de quétiapine comprises entre 75-750 mg/jour, aucune augmentation des symptômes extrapyramidaux ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques n'a été constatée. L'efficacité à long terme de la

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 18 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

quetiapine à libération immédiate dans la prévention des rechutes schizophréniques n'a pas été vérifiée dans les études cliniques en aveugle. Dans des études ouvertes chez des patients atteints de schizophrénie, la quetiapine s'est révélée efficace pour maintenir l'amélioration clinique au cours du traitement chez les patients qui ont montré une réponse initiale au traitement, suggérant une efficacité à long terme.

Troubles bipolaires

Dans quatre études cliniques contrôlées avec placebo destinées à évaluer des doses de la quetiapine allant jusqu'à 800 mg/jour dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, 2 en monothérapie et 2 en association avec le lithium ou le divalproex, il n'y avait pas de différence entre les groupes traités par la quetiapine et les groupes placebo en ce qui concerne la fréquence des effets extrapyramidaux ou l'usage concomitant d'anticholinergiques.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quetiapine s'est montré supérieur au placebo en efficacité dans la réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie. Nous ne disposons pas de données dans des études à long terme pour montrer l'efficacité de la quetiapine dans la prévention des épisodes successifs de manie ou de dépression. Les données relatives à l'usage de la quetiapine en association avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines sont limitées, ce traitement combiné a cependant été bien toléré. Les données ont montré un effet additif à 3 semaines. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6^{ème} semaine.

La dose médiane de la quetiapine utilisée en moyenne à la dernière semaine chez les sujets répondeurs était approximativement de 600 mg/jour et près de 85 % des sujets répondeurs recevaient une dose de 400 à 800 mg/jour.

Lors de 4 études cliniques d'une durée de 8 semaines portant sur le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la quetiapine à libération immédiate de 300 mg et 600 mg était significativement supérieur au placebo chez les patients traités sur les critères principaux d'efficacité: amélioration moyenne du score MADRS et taux de réponse défini d'au moins 50 % d'amélioration du score total MADRS par rapport à la ligne de base. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de la quetiapine à libération immédiate et ceux recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de continuation de 2 de ces études, il a été démontré qu'un traitement à long terme chez des patients qui répondaient à 300 mg ou à 600 mg de la quetiapine à libération immédiate, était efficace comparé au traitement avec placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs mais pas les symptômes maniaques.

Lors de 2 études portant sur la prévention de la récurrence et évaluant La quetiapine en association avec des stabilisateurs de l'humeur, chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, l'association avec la quetiapine était supérieure à la monothérapie des stabilisateurs de l'humeur en augmentant le temps de récurrence des événements d'humeurs (maniaques, mixtes ou dépressifs). La quetiapine a été administré 2 fois par jour totalisant 400 à 800 mg par jour et en traitement concomitant avec le lithium ou le valproate.

Dans une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et la quetiapine à libération prolongée à un placebo associé à la quetiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, la différence moyenne de score d'amélioration sur l'échelle YMRS entre le groupe additionnel lithium et le groupe additionnel placebo était de 2,8 points et la différence en pourcentage de répondeurs (amélioration YMRS de 50 % par rapport à la ligne de base) était de 11 % (79 % dans le groupe additionnel lithium contre 68 % dans le groupe additionnel placebo).

Lors d'une étude à long-terme (traitement de plus de 2 ans) évaluant la prévention de la récurrence chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, la quetiapine était supérieure au placebo en ce qui concerne l'augmentation du temps de récurrence des événements d'humeurs (maniaques, mixtes ou dépressifs), chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire I. Le

1.3.1	Quétiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nombre de patients avec un événement d'humeur était de, respectivement, 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe traité avec du lithium. Si l'on compare un traitement continu avec la quétiapine à un passage au lithium chez les patients qui répondaient à la quétiapine, les résultats indiquent qu'un passage à un traitement par le lithium ne semble pas associé avec une augmentation du temps de récurrence d'un événement d'humeur.

Des essais cliniques ont montré que la quétiapine est efficace dans la schizophrénie et la manie quand il est administré deux fois par jour, bien que la demi-vie pharmacocinétique de la quétiapine soit d'environ 7 heures. Ce résultat est confirmé par les données d'une étude faisant appel à la tomographie par émission de positrons (PET) qui a établi que la durée d'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ par la quétiapine était de 12 heures. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

Sécurité clinique:

Lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo portant sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire au 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 observés chez des patients traités par la quétiapine par comparaison avec les patients traités par placebo lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo portant sur le TDM et la dépression bipolaire. Lors d'études cliniques à court terme contrôlées avec placebo portant sur la dépression bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine comparée à 3,8 % pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées avec placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine à libération prolongée comparée à 3,2 % pour le placebo. Lors d'un essai clinique en monothérapie à court terme contrôlées avec placebo portant sur le trouble dépressif majeur chez les patients âgés, la fréquence 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, la fréquence des effets indésirables individuels (tels que akathisie, désordres extrapyramidaux, tremblement, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédaient pas 4 % dans chacun des groupes traités.

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées par placebo (portant sur 3 à 8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients traités par la quétiapine était de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose à 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose à 800 mg par jour), comparé à 0,2 kg chez les patients traités par placebo. Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids ≥ 7 % allait de 5,3 % pour la dose de 50 mg par jour à 15,5 % pour la dose de 400 mg par jour (avec une prise plus faible aux doses de 600 et 800 mg par jour), comparé à 3,7 % pour les patients traités par placebo.

Une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et la quétiapine à libération prolongée à un placebo associé à la quétiapine à libération prolongée chez des patients souffrant de manie aiguë a indiqué que l'association de la quétiapine à libération prolongée avec le lithium entraîne plus d'effets indésirables (63 % contre 48 % pour la quétiapine à libération prolongée associé au placebo). Les résultats de sécurité ont montré une plus grande incidence de symptômes extrapyramidaux signalés chez 16,8 % des patients dans le groupe additionnel lithium et 6,6 % dans le groupe additionnel placebo, la majorité étant des tremblements, signalés chez 15,6 % des patients dans le groupe additionnel lithium et 4,9 % dans le groupe additionnel placebo. L'incidence de la somnolence était plus importante dans le groupe additionnel de la quétiapine à libération prolongée avec lithium (12,7 %) par rapport au groupe additionnel de la quétiapine à libération prolongée avec placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients traités dans le groupe additionnel lithium (8,0 %) ont présenté une prise de poids (≥ 7 %) à la fin du traitement par rapport aux patients dans le groupe additionnel placebo (4,7 %).

1.3.1	Quétiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Des études de plus long terme portant sur la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par la quétiapine, suivie par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine soit du placebo. Pour les patients qui ont été randomisés avec la 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 moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la ligne de base de la phase ouverte. Pour les patients qui ont été randomisés avec le 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 moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur de base de la phase ouverte.

Lors des études cliniques contrôlées avec placebo chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence, l'incidence des effets cérébrovasculaires pour 100 années-patients n'était pas supérieure chez les patients traités par la quétiapine, par rapport aux patients traités par placebo.

Lors de toutes les études cliniques à court terme contrôlées par placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un événement d'un changement du nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 1,5 % chez les patients traités par placebo. La fréquence des changements à $> 0,5 - < 1 \times 10^9/l$ était la même (0,2 %) chez les patients traités avec la quétiapine que chez les patients traités par placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées par placebo, ouvertes, comparateur actif) chez les patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un événement d'un changement du nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 2,9 % et d'un changement du nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % chez les patients traités par la quétiapine.

Le traitement par la quétiapine a été associé à des diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des changements de la TSH était de 3,2 % pour la quétiapine versus 2,7 % pour le placebo. La fréquence des changements réciproques, potentiellement cliniquement significatifs des T3 ou T4 et de la TSH dans ces études étaient rares, et les changements observés dans les taux d'hormone thyroïdienne n'étaient pas associés à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique.

La réduction de la T4 totale et de la T4 libre était maximale dans les 6 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans majoration ultérieure en cas de traitement prolongé. Dans 2/3 de tous les cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a permis le retour à la normale de la T4 totale et de la T4 libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataractes/opacités du cristallin

Dans un essai clinique pour évaluer le potentiel cataractogène de La quétiapine (200-800 mg/jour) par rapport à la rispéridone (2-8 mg/jour) chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients avec une augmentation du niveau d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé dans le groupe (4 %) comparativement à la rispéridone (10 %), pour les patients avec au moins 21 mois d'exposition à la quétiapine.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine ont été étudiées dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines pour le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des Etats-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Approximativement 45 % de la population de patients avait un diagnostic additionnel d'ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder). De plus, une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines pour le traitement de la schizophrénie (n= 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a été réalisée. Dans ces 2 études, les patients qui présentent un manque de réponse à la quétiapine ont été exclus. Le traitement par la quétiapine a été initié à 50 mg le premier jour et au 2^{ème} jour, augmenté à une dose de 100 mg/jour; par la suite, la dose a été titrée à une dose cible (manie 400-600 mg/jour; schizophrénie 400-800 mg/jour) en utilisant des paliers de 100mg/jour, en répartissant la dose totale en

1.3.1	Quétiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

2 ou 3 prises journalières.

Lors d'une étude sur la manie, la différence moyenne de score sur l'échelle YMRS par rapport à la ligne de base (actif après déduction du placebo) était de – 5,21 pour la quétiapine à 400 mg/jour et – 6,56 pour la quétiapine à 600 mg/jour. Les taux de patients répondeurs (amélioration YMRS $\geq$ 50 %) étaient de 64 % pour la quétiapine à 400 mg/jour, 58 % pour la quétiapine à 600 mg/jour et 37 % pour le bras placebo.

Lors d'une étude en schizophrénie, la différence moyenne de score total sur l'échelle PANSS par rapport à la ligne de base (actif après déduction du placebo) était de – 8,16 pour la quétiapine à 400 mg/jour et – 9,29 pour la quétiapine à 800 mg/jour. Concernant la proportion de patients atteignant la réponse, définie comme une réduction $\geq$ 30 % par rapport à la ligne de base du score total PANSS, la quétiapine n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo ni à une faible dose (400 mg/jour) ni à un régime à hautes doses (800 mg/jour). Dans la manie et la schizophrénie, des plus hautes doses résultaient dans des taux de réponse numériquement plus faibles.

Dans une troisième étude contrôlée par placebo à court terme en monothérapie avec la quétiapine à libération prolongée chez des patients enfants et adolescents (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 de patients.

Sécurité clinique

Dans les études pédiatriques à court terme avec la quétiapine décrites ci-dessus, la fréquence de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif comparé au placebo était de 12,9 % contre 5,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, 3,6 % contre 1,1 % dans l'étude sur la manie bipolaire et 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. La fréquence de prise de poids $\geq$ 7 % dans le bras actif comparé au placebo était de 17 % contre 2,5 % dans les études sur la schizophrénie et la manie bipolaire, et 13,7 % contre 6,8 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. La fréquence d'événements de type suicidaire dans le bras actif comparé au placebo était de 1,4 % contre 1,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, 1,0 % contre 0 % dans l'étude sur la manie bipolaire, et 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. Durant une phase prolongée de suivi thérapeutique de l'étude sur la dépression bipolaire sont survenus deux événements supplémentaires de type suicidaire chez deux patients; l'un de ces patients recevait de la quétiapine à ce moment-là.

Sécurité à long terme

Une extension en mode ouvert des études en phases aiguës (open-label) sur une période de 26 semaines (n = 380 patients), avec des doses variables de la quétiapine à 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez des enfants et adolescents. De plus, une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8). En ce qui concerne la prise de poids, avec un réajustement sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la référence de l'indice de masse corporelle (IMC) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif; 18,3 % des patients qui ont été traités avec la quétiapine pour une durée d'au moins 26 semaines ont répondu à ce critère.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 22 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quétiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée et est largement métabolisée. La biodisponibilité de la quétiapine n'est pas significativement affectée par l'ingestion concomitante de nourriture. Les concentrations molaires maximum à l'équilibre de son métabolite actif, la norquétiapine, s'élèvent à 35 % de celles observées pour la quétiapine. Les profils pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires pour les posologies recommandées.

Distribution

La quétiapine est liée à des protéines plasmatiques à environ 83 %.

Métabolisme

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et moins de 5 % est excrétée sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine marquée.

Des études *in vitro* ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, réglé par le cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formée et éliminée via le CYP3A4.

Environ 73 % de la radioactivité est excrétée dans les urines et 21 % dans les fèces.

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 n'a été observée qu'à des concentrations d'environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme aux doses comprises dans l'intervalle entre 300 et 800 mg/jour. Sur base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de la quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, réglé par le cytochrome P450. Il ressort d'études animales que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Toutefois une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques n'a pas montré d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après administration de quétiapine.

Élimination

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrétée dans les urines est inférieure à 5 %.

Populations particulières

Sexe

Les propriétés cinétiques de la quétiapine ne diffèrent pas selon le sexe.

Personnes âgées

La clairance moyenne de la quétiapine chez les sujets âgés est approximativement de 30 à 50 % inférieure à celle observée chez des adultes de 18 à 65 ans.

Troubles de la fonction rénale

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (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 normaux.

Troubles de la fonction hépatique

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25 % chez les personnes

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 23 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

atteintes de troubles hépatiques connus (cirrhose alcoolique stable). Puisque la quétiapine est largement métabolisée par le foie, on doit s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les sujets souffrant de troubles hépatiques. Une adaptation de la dose 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 2 fois par jour. A l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la C_{max} chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'AUC et la C_{max} pour le métabolite actif, la norquetiapine, étaient plus grands, respectivement d'approximativement 62 % et 49 % chez les enfants (10-12 ans) et respectivement de 28 % et 14 % chez les adolescents (13-17 ans), par comparaison avec les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Différentes études *in vitro* et *in vivo* n'ont démontré aucune génotoxicité. Des animaux de laboratoire, lors d'une exposition à un niveau cliniquement significatif ont montré les anomalies suivantes, qui n'ont à ce jour pas encore été confirmées lors des études cliniques prolongées.

Chez le rat, on a observé une pigmentation de la thyroïde; chez le singe *Cynomolgus*, on a constaté une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques T3, une diminution de la concentration d'hémoglobine ainsi que du nombre de globules rouges et blancs et chez le chien, une opacité cornéenne ainsi que de la cataracte (Pour les cataractes/opacités du cristallin voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryofœtale chez les lapins, l'incidence fœtale de courbures du carpe/tarse a été augmentée. Cet effet a eu lieu en présence d'effets maternels manifestes tels que la diminution du gain de poids corporel. Ces effets étaient visibles à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement au-dessus de celles de l'homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de cette découverte pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité chez le rat, la réduction marginale de la fertilité masculine et pseudogestation, des périodes prolongées de dioestrus, allongement de l'intervalle pré-coïtal et le taux de grossesse réduite ont été vus. Ces effets sont liés à des niveaux de prolactine élevés et ne concernent pas directement l'homme en raison de différences entre les espèces dans le contrôle hormonal de la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté
Phosphate de calcium dibasique dihydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Povidone
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 24 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 4000

Oxyde de fer jaune (E172) - *uniquement dans les comprimés de 25 mg et de 100 mg*

Oxyde de fer rouge (E172) - *uniquement dans les comprimés de 25 mg*

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

Pilulier en HDPE:

La durée de conservation après la première ouverture est de 3 mois.

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

Plaquettes thermoformées (PVC/alu): 6 (seul 25 mg comprimés), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (seul 150 mg et 300 mg comprimés), 180 (seul 150 mg et 300 mg comprimés) ou 240 (seul 150 mg et 300 mg comprimés) comprimés pelliculés dans une boîte.

250 comprimés pelliculés (seul 100 mg et 200 mg) dans un pilulier en plastique polyéthylène (HDPE).

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE370562	Quetiapine Krka 25 mg comprimés pelliculés
BE370571	Quetiapine Krka 100 mg comprimés pelliculés (plaquette)
BE370587	Quetiapine Krka 100 mg comprimés pelliculés (pilulier)
BE370596	Quetiapine Krka 150 mg comprimés pelliculés
BE370605	Quetiapine Krka 200 mg comprimés pelliculés (plaquette)
BE370614	Quetiapine Krka 200 mg comprimés pelliculés (pilulier)
BE370623	Quetiapine Krka 300 mg comprimés pelliculés

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

PI_Text064754 2	- Updated:	Page 25 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Date de première autorisation: 22 février 2010

Date de dernier renouvellement: 21 décembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

04/2025