

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quetiapine Retard EG 50 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapine Retard EG 150 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapine Retard EG 200 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapine Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée
Quetiapine Retard EG 400 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quetiapine Retard EG 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Excipient à effet notoire
14 mg de lactose par comprimé
Quetiapine Retard EG 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Excipient à effet notoire
42 mg de lactose par comprimé
Quetiapine Retard EG 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Excipient à effet notoire
56 mg de lactose par comprimé
Quetiapine Retard EG 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Excipient à effet notoire
85 mg de lactose par comprimé
Quetiapine Retard EG 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Excipient à effet notoire
113 mg de lactose par comprimé

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, ayant un diamètre de 7,1 mm, une épaisseur de 3,2 mm et portant l'inscription « 50 » sur une face.

150 mg: comprimé blanc à blanc cassé, oblong, biconvexe, ayant une longueur de 13,6 mm, une largeur de 6,6 mm et une épaisseur de 4,2 mm, portant l'inscription « 150 » sur une face.

200 mg: comprimé blanc à blanc cassé, oblong, biconvexe, ayant une longueur de 15,2 mm, une largeur de 7,7 mm et une épaisseur de 4,8 mm, portant l'inscription « 200 » sur une face.

300 mg: comprimé blanc à blanc cassé, oblong, biconvexe, ayant une longueur de 18,2 mm, une largeur de 8,2 mm et une épaisseur de 5,4 mm, portant l'inscription « 300 » sur une face.

400 mg: comprimé blanc à blanc cassé, oval, biconvexe, ayant une longueur de 20,7 mm, une largeur de 10,2 mm et une épaisseur de 6,3 mm, portant l'inscription « 400 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Quetiapine Retard EG 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 dans le trouble bipolaire
 - Pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients atteints d'un trouble bipolaire ayant répondu précédemment à un traitement par la quetiapine.
- Traitement complémentaire des épisodes dépressifs majeurs chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM) qui ont présenté une réponse sous-optimale à une monothérapie antidépressive (voir rubrique 5.1). Avant d'instaurer le traitement, les cliniciens doivent prendre en compte le profil de sécurité de la quetiapine (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il existe des schémas posologiques différents pour chaque indication. Il convient dès lors de s'assurer que les patients reçoivent une information claire sur la posologie adaptée à leur affection.

Adultes

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

Quetiapine Retard EG doit être administré au moins une heure avant le repas. La dose quotidienne au début du traitement est de 300 mg le jour 1 et de 600 mg le jour 2. La dose quotidienne recommandée est de 600 mg; toutefois, si la situation clinique le justifie, la dose peut être augmentée à 800 mg par jour. La dose doit être ajustée en utilisant une fourchette de doses efficaces comprises entre 400 mg et 800 mg par jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire

Quetiapine Retard EG doit être administré au coucher. La dose quotidienne totale durant 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. Dans les essais cliniques, aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé dans le groupe à 600 mg, par rapport au groupe à 300 mg (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer un bénéfice d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par des médecins ayant l'expérience du traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients qui présenteraient des problèmes de tolérance, les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose jusqu'à un minimum de 200 mg pouvait être envisagée.

Prévention des récurrences du trouble bipolaire

Pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs du trouble bipolaire, les patients ayant répondu à un traitement aigu de leur trouble bipolaire par Quetiapine Retard EG doivent poursuivre leur thérapie à la même dose, à prendre au coucher. La dose de Quetiapine Retard EG peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient individuel, dans la fourchette posologique comprise entre 300 et 800 mg/jour. Il est important d'utiliser la plus faible dose efficace en traitement d'entretien.

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs du TDM:

Quetiapine Retard EG doit être administré avant le coucher. La dose quotidienne au début du traitement est de 50 mg les Jours 1 et 2, et de 150 mg les Jours 3 et 4. Un effet antidépresseur a été observé avec une dose de 150 et 300 mg/jour dans les études à court terme évaluant la quetiapine en tant que traitement complémentaire (en association avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine - voir rubrique 5.1), ainsi qu'à la dose de 50 mg/jour dans des études de monothérapie à court terme.

Les doses plus élevées sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Les cliniciens doivent donc veiller à utiliser la plus faible dose efficace pour le traitement, qui débutera à la dose de 50 mg par jour.

La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour doit être basée sur l'évaluation du patient individuel.

Passage à Quetiapine Retard EG à partir de Quetiapine comprimés à libération immédiate:

Pour obtenir une posologie plus commode, les patients suivant un traitement en cours avec des doses divisées de comprimés de Quetiapine à libération immédiate peuvent passer à Quetiapine Retard EG à la dose unique quotidienne totale équivalente. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Populations particulières

Sujets âgés

Comme avec les autres antipsychotiques et antidépresseurs, Quetiapine Retard EG doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier durant la période d'administration initiale. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la vitesse de titration de la dose de Quetiapine Retard EG et de réduire la dose thérapeutique quotidienne, par rapport à celles utilisées chez des patients plus jeunes. La clairance plasmatique moyenne de la quetiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés, par rapport aux patients jeunes. Les patients âgés doivent débuter le traitement avec une dose de 50 mg par jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour, jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, selon la réponse clinique et la tolérance du patient individuel.

Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le TDM, la posologie initiale sera de 50 mg/jour les Jours 1 à 3; elle augmentera à 100 mg/jour le Jour 4 et à 150 mg/jour le Jour 8. Il convient d'utiliser la plus faible dose efficace, qui débute à 50 mg/jour. En fonction de l'évaluation du patient individuel, si une augmentation posologique à 300 mg/jour est requise, elle ne doit pas intervenir avant le Jour 22 du traitement.

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

Population pédiatrique

L'utilisation de Quetiapine Retard EG n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, du fait de l'insuffisance de données étayant son utilisation dans ce groupe d'âge. Les données probantes émanant des études contrôlées par placebo sont présentées aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La quetiapine est largement métabolisée par le foie. Par conséquent, Quetiapine Retard EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique avérée, en particulier durant la période d'administration initiale. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, le traitement doit être instauré à 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour, jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, selon la réponse clinique et la tolérance du patient individuel.

Mode d'administration

Par voie orale.

Quetiapine Retard EG doit être administré une fois par jour, sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les diviser, les mâcher ni les écraser.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la quetiapine 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 rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Étant donné que Quétiapine Retard EG comporte plusieurs indications, son profil de sécurité doit être examiné en tenant compte du diagnostic du patient et de la dose administrée.

L'efficacité et la sécurité à long terme de la quétiapine en tant que traitement complémentaire n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de TDM; en revanche, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées chez des patients adultes en monothérapie (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'utilisation de la quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, du fait de l'insuffisance de données étayant son utilisation dans ce groupe d'âge. Les essais cliniques menés sur la quétiapine ont montré qu'outre le profil de sécurité connu identifié chez l'adulte (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables sont survenus plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, élévations de la prolactinémie, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir des implications différentes chez les enfants et adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité); par ailleurs, un effet indésirable non observé antérieurement a été identifié dans les études menées chez des patients adultes (augmentation de la tension artérielle). Des modifications dans les résultats des tests de la fonction thyroïdienne ont également été observées chez les enfants et les adolescents.

En outre, les effets de sécurité à long terme du traitement par la quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiés au-delà de 26 semaines. Les effets à long terme sur le développement cognitif et comportemental ne sont pas connus.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo et menés chez des enfants et des adolescents, la quétiapine a été associée à une augmentation de l'incidence de symptômes extrapyramidaux (SEP), par rapport au placebo, chez les patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, de comportements d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale enseigne que le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de la récupération.

En outre, compte tenu des facteurs de risque connus pour la maladie traitée, les médecins doivent envisager le risque potentiel d'événements suicidaires après un arrêt brutal du traitement par la quétiapine.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles la quétiapine est prescrite peuvent également être associées à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, une comorbidité peut exister entre ces affections et les épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc s'appliquer aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou montrant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque accru de développer des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide, et doivent être étroitement suivis pendant le traitement. Selon les résultats d'une méta-analyse d'études cliniques contrôlées contre placebo évaluant l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients adultes présentant des troubles psychiatriques, on observe une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs, par rapport à ceux recevant un placebo.

Pendant le traitement par ces médicaments, il convient donc de suivre étroitement les patients, en particulier ceux exposés à un risque élevé, surtout au début du traitement et après les adaptations posologiques. Les patients (et leurs aidants) devront être avertis de la nécessité de surveiller tout signe d'aggravation clinique, de comportement ou pensées suicidaires et de modifications inhabituelles du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si de tels symptômes se présentent.

Dans les études cliniques à court terme contrôlés par placebo et incluant des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire, on a observé un risque accru d'événements suicidaires chez les jeunes patients adultes (de moins de 25 ans) traités par quétiapine, comparés à ceux traités par placebo (respectivement 3,0 % contre 0 %). Dans les études cliniques menées dans le TDM, l'incidence des événements de type suicidaire observée chez les jeunes patients adultes (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'auto-mutilation 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

Compte tenu du risque de détérioration du profil métabolique observé au cours des études cliniques, y compris des modifications au niveau du poids, de la glycémie (voir hyperglycémie) et des lipides, les paramètres métaboliques des patients doivent être évalués lors de l'instauration du traitement, et toute modification de ces paramètres doit faire l'objet de contrôles réguliers au cours du traitement. Une éventuelle détérioration de ces paramètres sera prise en charge en fonction du tableau clinique (voir rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des patients adultes, la quétiapine a été associée à une augmentation de l'incidence de symptômes extrapyramidaux (SEP), par rapport au placebo, chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire et pour un trouble dépressif majeur (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de la quétiapine a été associée au développement d'une acathisie, une affection caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou pénible et d'une nécessité de bouger, s'accompagnant souvent d'une incapacité à rester immobile (en position assise ou debout). Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des toutes premières semaines du traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose pourrait avoir un effet délétère.

Dyskinésie tardive

En cas de survenue de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, il convient d'envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par quétiapine. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même apparaître après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Somnolence et étourdissements

Le traitement par quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la sédation (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques portant sur le traitement des patients atteints de dépression bipolaire et de trouble dépressif majeur, ces symptômes apparaissaient généralement au cours des 3 premiers jours de traitement et étaient dans la plupart des cas d'intensité légère à modérée. Les patients présentant une somnolence d'intensité sévère devront éventuellement consulter leur médecin plus fréquemment pendant une période d'au moins 2 semaines à partir de l'apparition de la somnolence, ou jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent; éventuellement, il faudra envisager d'arrêter le traitement.

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des étourdissements apparentés (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent généralement au cours de la période initiale de titration de la dose. L'hypotension orthostatique pourrait augmenter la survenue de lésions accidentelles (chutes), en particulier chez la population âgée. Par conséquent, les patients seront invités à être prudents tant qu'ils ne connaissent pas bien les effets potentiels du médicament.

La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire avérée ou d'autres pathologies prédisposant à l'hypotension. Si une hypotension orthostatique se produit, il faut envisager de réduire la dose ou de l'augmenter de façon plus progressive, en particulier chez les patients ayant une maladie 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 reçoivent de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et qui ont des antécédents ou présentent un risque d'apnée du sommeil, tels que les patients en surpoids/obèse ou les patients de sexe masculin, la quétiapine doit être utilisée avec prudence.

Crises d'épilepsie

Dans les essais cliniques contrôlés, aucune différence n'a été observée dans l'incidence des convulsions entre les patients traités par quétiapine et ceux traités par placebo. Il n'existe aucune donnée concernant l'incidence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de mise lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

Les traitements antipsychotiques, dont la quétiapine, ont été associés à l'apparition du syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques incluent l'hyperthermie, l'altération de l'état mental, la rigidité musculaire, l'instabilité du système nerveux autonome et une élévation des taux de créatine phosphokinase. Si ces symptômes apparaissent, la prise de quétiapine doit être interrompue et un traitement médical approprié administré.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de [nom du produit] 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

Des cas de neutropénie sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $<0,5 \times 10^9/l$) ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques menés avec la quétiapine. La plupart des cas de neutropénie sévère sont survenus dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement par quétiapine. Aucune relation évidente avec la dose n'a été relevée. Certains cas, signalés après la mise sur le marché, ont eu une issue fatale. Les facteurs de risque éventuels pour la neutropénie incluent une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de neutropénie médicamenteuse. Toutefois, certains cas sont survenus chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque préexistants. Le traitement par quétiapine doit être arrêté chez les patients présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles $<1,0 \times 10^9/l$. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'infection, et une surveillance du nombre de polynucléaires neutrophiles doit être assurée (jusqu'à ce que ce nombre 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 - surtout en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) évident(s) - et doit être prise en charge selon les besoins

cliniques.

Les patients seront invités à signaler immédiatement la survenue de signes/symptômes évoquant une agranulocytose ou une infection (p. ex. fièvre, faiblesse, léthargie ou mal de gorge), et ce à tout moment durant le traitement par quétiapine. Chez ces patients, on réalisera rapidement une numération leucocytaire et une détermination du nombre absolu de neutrophiles, surtout en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, 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 quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, et dans le cadre d'un 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 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 intraoculaire ou un glaucome à angle fermé (voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9).

Interactions

Voir rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de la quétiapine et d'un inhibiteur puissant des enzymes hépatiques, tel que la carbamazépine ou la phénytoïne, réduit considérablement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut modifier l'efficacité du traitement par quétiapine. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, le traitement par quétiapine ne sera instauré que si le médecin estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur des enzymes hépatiques. Si le traitement par l'inducteur est modifié, il est important que cette modification soit progressive; si nécessaire, l'inducteur sera remplacé par un non-inducteur (p. ex. valproate de sodium).

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par quétiapine; celle-ci doit être surveillée et prise en charge selon les besoins cliniques et conformément aux recommandations en vigueur pour les antipsychotiques utilisés (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

De rares cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou d'exacerbation d'un diabète, parfois associés à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est conseillée, conformément aux recommandations en vigueur pour les antipsychotiques. Les patients traités par un antipsychotique, incluant la quétiapine, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse); les patients ayant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète doivent être suivis régulièrement afin de détecter une détérioration éventuelle du contrôle glycémique. Le poids doit être régulièrement contrôlé.

Lipides

Une augmentation des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL, ont été observées dans les essais cliniques menées avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge selon les besoins cliniques.

Allongement de l'intervalle QT

Dans le cadre des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à une augmentation persistante des intervalles QT absolus. Depuis la mise sur le marché, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'utilisation de doses thérapeutiques de quétiapine (voir rubrique 4.8) et dans le cadre de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme avec les autres

antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients souffrant d'une affection cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. De même, la prudence est de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite en association avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou en association avec des neuroleptiques, en particulier chez les patients âgés et chez ceux 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 d'essais cliniques et après la mise sur le marché du médicament (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés de cardiomyopathie ou de myocardite, l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé.

Sevrage

L'apparition de symptômes de sevrage aigus, tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité, a été décrite après l'arrêt brutal de la quétiapine. Il est conseillé d'arrêter le traitement sur une période d'au moins une à deux semaines (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints d'une psychose associée à une démence

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

Dans des essais randomisés contrôlés par placebo et incluant une population atteinte de démence, le risque d'événements indésirables cérébrovasculaires était multiplié par 3 environ avec certains antipsychotiques atypiques. On ignore le mécanisme sous-jacent à ce risque accru. On ne peut exclure l'existence d'un risque accru pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

Une méta-analyse de médicaments antipsychotiques atypiques a révélé que les patients âgés atteints d'une psychose associée à une démence sont exposés à un risque de mortalité accru, par rapport à ceux prenant un placebo. Dans deux études de 10 semaines contrôlées par placebo, menées avec la quétiapine dans la même population de patients (n=710; âge moyen: 83 ans; fourchette: 56-99 ans), l'incidence de mortalité chez les patients traités par quétiapine était de 5,5 %, contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés de diverses causes compatibles avec les attentes pour 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 un risque de pneumonie par aspiration.

Constipation et occlusion intestinale

La constipation constitue un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été signalés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces cas incluent des cas fatals rapportés pour des patients exposés à un risque accru d'occlusion intestinale, notamment ceux ayant reçu plusieurs médicaments concomitants qui diminuent la motilité intestinale et/ou ceux qui pourraient ne pas signaler des symptômes de constipation. Les patients présentant une occlusion intestinale/un iléus doivent bénéficier d'une prise en charge incluant une surveillance étroite et des soins urgents.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec des médicaments antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, il convient d'identifier tous les facteurs de risque éventuels de TEV avant et pendant le traitement par quétiapine, et d'adopter des mesures préventives.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés au cours d'études cliniques et après la mise sur le marché. Parmi les cas signalés depuis la mise sur le marché, il faut souligner que de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus de pancréatite, tels qu'une augmentation des taux de triglycérides (voir rubrique 4.4), la présence de calculs biliaires et une consommation d'alcool, même si tous les cas rapportés ne doivent pas être imputés à ces facteurs de risque.

Informations supplémentaires

On ne dispose que de données limitées concernant l'association de quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus de sévérité modérée à sévère; les traitements combinés ont cependant été bien tolérés (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont montré un effet additif à la semaine 3.

Lactose

Les comprimés à libération prolongée de Quetiapine Retard EG contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Mauvais emploi et abus

Des cas de mauvais emploi et d'abus ont été rapportés. La prudence peut être de rigueur lors de la prescription de quétiapine aux patients présentant des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments.

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

Étant donné que la quétiapine agit principalement sur le système nerveux central, ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'association avec d'autres médicaments à action centrale ou avec de 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).

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

L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine dépendant du cytochrome P450. Dans une étude d'interactions menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de quétiapine (posologie de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a augmenté d'un facteur 5 à 8 l'ASC de la quétiapine. Au vu de cette donnée, l'utilisation concomitante de la quétiapine avec des inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. De même, il est déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par quétiapine.

Dans une étude à doses multiples destinée à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée avant et pendant le traitement par carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques) chez les patients, l'administration concomitante de carbamazépine a augmenté de façon significative la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance a réduit l'exposition systémique à la quétiapine (telle que mesurée par l'ASC) à, en moyenne, 13 % de l'exposition observée lors de l'administration de la quétiapine en monothérapie; un effet plus marqué a cependant été observé chez certains patients. Suite à cette interaction, des concentrations plasmatiques plus faibles peuvent survenir, ce qui peut modifier l'efficacité du traitement par la quétiapine. La co-administration de quétiapine et

de phénytoïne (un autre inducteur des enzymes microsomales) a augmenté fortement la clairance de la quétiapine, de 450 % environ. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, le traitement par quétiapine ne sera instauré que si le médecin estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur des enzymes hépatiques. Si le traitement par l'inducteur est modifié, il est important que cette modification soit progressive; si nécessaire, l'inducteur sera remplacé par un non-inducteur (p. ex. valproate de sodium) (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée de façon significative par la co-administration des antidépresseurs imipramine (un inhibiteur connu du CYP 2D6) ou fluoxétine (un inhibiteur connu du CYP 3A4 et du CYP 2D6).

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

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée par la co-administration de la cimétidine.

La pharmacocinétique du lithium n'a pas été modifiée lors de la co-administration avec la quétiapine.

Dans une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association lithium/quétiapine à libération prolongée avec l'association placebo/quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes présentant une manie aiguë, on a observé une incidence plus élevée d'événements extrapyramidaux (en particulier des tremblements), de somnolence et de prise de poids dans le groupe recevant un complément de lithium, par rapport au groupe recevant un complément de placebo (voir rubrique 5.1).

Les pharmacocinétiques du valproate de sodium et de la quétiapine n'ont pas été modifiées de façon cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective menée chez des enfants et des adolescents traités par valproate, quétiapine ou par ces deux agents, a mis en évidence une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe de traitement combiné que dans les groupes recevant une monothérapie.

Aucune étude formelle d'interactions n'a été réalisée avec les médicaments cardiovasculaires d'usage courant.

De même, la prudence est de rigueur lorsque la quétiapine est utilisée en association avec des médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique ou pour prolonger l'intervalle QT.

Des résultats faussement positifs ont été rapportés dans des immunodosages enzymatiques pour la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. Il est recommandé de confirmer les résultats discutables d'immunodosages par une technique de chromatographie appropriée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Un nombre modéré de données publiées relatives à des grossesses exposées (entre 300 et 1000 grossesses), incluant des cas individuels et certaines études observationnelles, ne suggèrent pas de risque accru de malformations dues au traitement. Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut être formulée sur la base des données disponibles. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la quétiapine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si les bénéfices justifient les risques potentiels.

Troisième trimestre:

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse ont un risque d'effets indésirables, notamment de symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, dont la sévérité et la durée après l'accouchement peuvent varier. Les symptômes suivants ont

été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou difficultés à nourrir l'enfant. Par conséquent, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Allaitement

Sur la base des données très limitées émanant de rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel humain, l'excrétion de quétiapine administrée aux doses thérapeutiques semble variable. Compte tenu du manque de données robustes, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par quétiapine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets de la quétiapine sur la fertilité humaine n'ont pas été évalués. Des effets liés à l'élévation des taux de prolactine ont été observés chez les rats, bien que ces effets ne soient pas directement pertinents pour l'être humain (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu de ses effets sur le système nerveux central principalement, la quétiapine peut avoir un effet sur les activités nécessitant une vigilance mentale. Il faut donc conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ou de ne pas utiliser de machines tant qu'ils ne connaissent pas leur sensibilité individuelle à cet effet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) signalés le plus fréquemment avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont les suivants: somnolence, étourdissements, céphalées, sécheresse buccale, symptômes de sevrage (arrêt), élévations des taux de triglycérides sériques, élévations du cholestérol total (essentiellement du LDL-cholestérol), diminutions du HDL-cholestérol, prise de poids, diminution de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

Les incidences des effets indésirables associés au traitement par quétiapine sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1) conformément au format recommandé par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (Groupe de travail CIOMS III, 1995).

Tableau 1, EI associés au traitement par quétiapine

Les fréquences des effets indésirables sont classées comme suit: très fréquent ($>1/10$), fréquent ($>1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($>1/1000$, $<1/100$), rare ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Diminution de l'hémoglobine ²²	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 cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections</i>		Hyperprolactinémie	Diminutions		Sécrétion	

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
endocriniennes		némie ¹⁵ , Diminutions du nombre total de T ₄ ²⁴ , Diminutions du nombre de T ₄ libres ²⁴ , Diminutions du nombre total de T ₃ ²⁴ , Augmentations de la TSH ²⁴ ,	du nombre de T ₃ libres ²⁴ , Hypothyroïdie ²¹		inappropriée de l'hormone antidiurétique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Elévations des taux de triglycérides sériques ^{10,30} Eléélévations du cholestérol total (essentiellement LDL-cholestérol) ^{11,30} , Diminutions du HDL-cholestérol ^{17,30} , Prise de poids ^{8,30}	Augmentation de l'appétit, Augmentation de la glycémie jusqu'à l'hyperglycémie ^{6,30}	Hyponatrémie ¹⁹ , Diabète sucré ^{1,5} Exacerbation d'un diabète préexistant	Syndrome métabolique ²⁹		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux et cauchemars, Idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambulisme et réactions apparentées, telles que parler durant son sommeil et trouble alimentaire lié au sommeil		
Affections du système nerveux	Etourdissements ^{4,16} , Somnolence ^{2,16} , Céphalées, Symptômes extrapyramidaux ^{1,21}	Dysarthrie	Crise convulsive ¹ , syndrome des jambes sans repos, Dyskinésie tardive ^{1,5} , Syncope ^{4,16}			
Affections oculaires		Vision trouble				
Affections cardiaques		Tachycardie ⁴ , Palpitations ²³	Allongement de l'intervalle ^{1,12,18} ,			Cardiomyopathie, Myocardite

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
			Bradycardie ³²			
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolie veineuse ¹		Accident vasculaire cérébral ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Sécheresse buccale	Constipation, Dyspepsie Vomissement ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancreatite ¹ , occlusion intestinale/iléus intestinal		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Élévations des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) ³ , Élévations du taux de gamma-GT ³	Élévations des taux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) ³	Ictère ⁵ , Hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angio-œdème ⁵ , Syndrome de Stevens-Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, Érythème polymorphe, 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 néonatal ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, Galactorrhée, Augmentation du volume des seins,		

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
				Troubles menstruels		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes de sevrage (d'arrêt) ^{1,9}	Asthénie légère, Œdème périphérique, Irritabilité, Pyrexie		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , Hypothermie		
Investigations				Elévations des taux sanguins de créatine phosphokinase ¹⁴		

(1) Voir rubrique 4.4.

(2) Une somnolence peut survenir, généralement au cours des deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement lors de la poursuite du traitement par quétiapine.

(3) Des élévations asymptomatiques (passage de taux normaux à des taux > 3X LSN à tout moment) des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou de gamma-GT ont été observées chez certains patients recevant de la quétiapine. Ces élévations étaient généralement réversibles lors de la poursuite du traitement par quétiapine.

(4) Comme avec d'autres antipsychotiques inhibant les récepteurs alpha1-adrénrgiques, la quétiapine induit fréquemment une hypotension orthostatique, associée à des étourdissements, une tachycardie, ainsi qu'à une syncope chez certains patients, en particulier au cours de la période d'augmentation posologique initiale (voir rubrique 4.4).

(5) Le calcul de la fréquence de ces EI est exclusivement basé sur des données obtenues après la mise sur le marché avec la formulation de quétiapine à libération immédiate.

(6) Au moins un épisode de glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) ou de glycémie postprandiale ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L).

(7) Une augmentation du taux de dysphagie sous quétiapine vs placebo n'a été observée 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 mesure initiale. Survient principalement au cours des premières semaines de traitement chez l'adulte.

(9) Les symptômes de sevrage suivants ont été le plus souvent observés dans les essais cliniques de monothérapie en phase aiguë contrôlés par placebo (essais évaluant les symptômes de sevrage): insomnies, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité. L'incidence de ces réactions a diminué de façon significative 1 semaine après la fin du traitement.

(10) Au moins un épisode de triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/L) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/L) (patients <18 ans).

(11) Au moins un épisode de cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/L) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/L) (patients <18 ans). Une augmentation du cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/L) a été très fréquemment observée. La modification moyenne observée chez les patients présentant cette augmentation était de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/L).

(12) Voir texte ci-dessous.

(13) Au moins un épisode de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$.

(14) Sur la base de la notification dans le cadre des essais cliniques d'une augmentation de la créatine kinase (effet indésirable) non associée à un syndrome malin des neuroleptiques.

(15) Taux de prolactine (patients >18 ans): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) chez l'homme; >30 µg/l (>1.304,34 pmol/L) chez la femme, à un moment quelconque.

(16) Peut provoquer des chutes.

(17) HDL-cholestérol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/L) chez l'homme; <50 mg/dl (1,282 mmol/L) chez la femme, à un moment quelconque.

(18) Incidence des patients présentant une modification de l'intervalle QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec, avec une augmentation ≥ 30 msec. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo menés avec la

quétiapine, la modification moyenne et l'incidence des patients présentant une évolution vers un taux cliniquement significatif sont similaires pour la quétiapine et le placebo.

(19) Au moins un épisode de modification de > 132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l.

(20) Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par quétiapine, ou peu après son arrêt (voir rubriques 4.4 et 5.1).

(21) Voir rubrique 5.1.

(22) Au moins un épisode de diminution des taux d'hémoglobine à une valeur ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes et ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, est survenu chez 11 % des patients traités par quétiapine au cours de toutes les études, y compris les études d'extension en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale des taux d'hémoglobine à tout moment était de -1,50 g/dl.

(23) Ces cas sont fréquemment survenus dans le contexte d'une tachycardie, d'étourdissements, d'hypotension orthostatique et/ou d'une affection cardiaque/respiratoire sous-jacente

(24) Sur la base des variations, à un moment quelconque de tous les essais, d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les variations significatives de la T4 totale, de la T4 libre, de la T3 totale et de la T3 libre sont définies comme $< 0,8 \times \text{LIN}$ (limite inférieure de la normale) (pmol/l) et celles de la TSH sont définies comme $> 5 \text{ mUI/l}$ à n'importe quel moment

(25) Sur la base de l'augmentation de la fréquence des vomissements observée chez les patients âgés (≥ 65 ans).

(26) Sur la base de la modification du nombre de neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, à l'état initial, à $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ à n'importe quel moment du traitement, et sur la base des patients présentant une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) et une infection au cours de tous les essais menés avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).

(27) Sur la base des modifications, à un moment quelconque de tous les essais (après l'état initial), d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les modifications significatives du nombre d'éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à n'importe quel moment

(28) Sur la base des modifications, à un moment quelconque de tous les essais (après l'état initial), d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les variations significatives du nombre de globules blancs sont définies comme $< 3 \times 10^9$ cellules/l à n'importe quel moment

(29) Sur la base des effets indésirables caractéristiques d'un syndrome métabolique notifiés dans tous les essais cliniques portant sur la quétiapine.

(30) Au cours des études cliniques, on a observé une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques que constituent le poids, la glycémie et les lipides chez certains patients (voir rubrique 4.4)

(31) Voir rubrique 4.6.

(32) Peut survenir lors de l'instauration du traitement ou peu après celle-ci, et peut être associé à une hypotension et/ou une syncope. La fréquence est basée sur la déclaration d'effets indésirables de type bradycardie et événements apparentés dans tous les essais cliniques menés avec la quétiapine

(33) Basé sur une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires, de décès soudains inexpliqués, d'arrêts cardiaques et de torsades de pointes ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation de neuroleptiques; ces symptômes sont considérés comme des effets de classe.

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.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents, il convient d'envisager les mêmes effets indésirables que ceux décrits ci-dessus pour les adultes. Le tableau suivant résume les EI survenant plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (10-17 ans) que dans la population adulte, ainsi que les EI non relevés dans la population adulte.

Tableau 2 - EI associés à la quétiapine, observés chez les enfants et les adolescents et survenant plus fréquemment que chez les adultes, ou non relevés dans la population adulte

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

CSO	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Élévations des taux de 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>	Augmentations de la tension artérielle ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Irritabilité ³

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

2. Sur la base des modifications supérieures aux seuils cliniquement significatifs (adaptés d'après les critères des National Institutes of Health) ou des augmentations $> 20\ \text{mmHg}$ pour la pression sanguine systolique ou $>10\ \text{mmHg}$ pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque, dans deux essais de courte durée (3 à 6 semaines) et contrôlés par placebo, menés chez des enfants et des adolescents.

3. Remarque: La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais l'irritabilité peut être associée à des répercussions cliniques différentes chez les enfants et les adolescents, par rapport 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:

Belgique

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.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

De manière générale, les signes et symptômes rapportés correspondaient aux effets pharmacologiques connus et amplifiés de la substance active, à savoir somnolence et sédation, tachycardie, hypotension et effets anticholinergiques.

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

Les patients ayant une pathologie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent avoir un risque accru de développer ces effets du surdosage (voir rubrique 4.4: Hypotension orthostatique).

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique de la quétiapine. En présence de signes sévères, il convient d'envisager l'éventualité que plusieurs médicaments soient impliqués et il est recommandé d'appliquer les procédures spécifiques des soins intensifs, notamment: établir et maintenir la perméabilité des voies aériennes supérieures, assurer une oxygénation et une ventilation suffisantes et surveiller et soutenir le système cardiovasculaire.

Sur la base de la littérature publique, les patients présentant un délire et une agitation ainsi qu'un syndrome anticholinergique évident peuvent être traités par de la physostigmine, à raison de 1-2 mg (sous surveillance ECG continue). Cette stratégie n'est pas recommandée en tant que traitement standard en raison de l'effet négatif de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée s'il n'y a pas d'anomalies de l'ECG. Ne pas utiliser la physostigmine en cas de dysrythmies, de bloc cardiaque de tout degré et d'allongement de l'intervalle QRS.

Même si la prévention de l'absorption en cas de surdosage n'a pas été évaluée, le lavage gastrique peut être indiqué en cas d'intoxication sévère, si possible dans l'heure qui suit l'ingestion. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

En cas de surdosage de quétiapine, traiter une hypotension réfractaire par des mesures adéquates telles que l'administration intraveineuse de liquides et/ou d'agents sympathomimétiques. Éviter l'épinéphrine et la dopamine, car une bêta-stimulation peut aggraver l'hypotension résultant du blocage des récepteurs alpha induit par la quétiapine.

Par ailleurs, il faut maintenir une surveillance et un contrôle médicaux étroits jusqu'au rétablissement du patient.

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 pharmacobézoard a été réalisée avec succès dans certains cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antipsychotiques; diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines.

Code ATC: N05A H04

Mécanisme d'action

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique humain actif, la norquétiapine, interagissent avec de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs cérébraux sérotoninergiques (5HT₂) et dopaminergiques D₁ et D₂. On suppose que la combinaison d'antagonisme des récepteurs (sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ que pour les récepteurs D₂), explique les propriétés antipsychotiques cliniques et la rareté des effets indésirables extrapyramidaux (SEP) de la quétiapine, par rapport aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine ne présentent pas d'affinité notable pour les récepteurs de benzodiazépines, mais ont une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques et alpha¹-adrénergiques, et une affinité modérée pour les récepteurs alpha²-adrénergiques. La quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à élevée pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du TN et l'action agoniste partielle

de la norquétiapine au niveau des sites de 5HT1A peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine à libération prolongée en tant qu'antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques

La quétiapine se montre efficace dans les tests d'activité antipsychotique, tels que le test d'évitement conditionné. Elle inhibe également l'effet des agonistes dopaminergiques, tel qu'évalué sur la base de l'électrophysiologie ou du comportement, et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, ce qui constitue un signe neurochimique du blocage des récepteurs D2.

Dans des études précliniques permettant de tirer des conclusions sur les SEP, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques en présentant un profil atypique. Administrée de manière chronique, la quétiapine ne provoque pas d'hypersensibilité du récepteur dopaminergique D2. À des doses provoquant un blocage efficace des récepteurs dopaminergiques D2, la quétiapine ne provoque qu'un faible degré de catalepsie. Après une administration chronique, on observe une sélectivité de la quétiapine envers le système limbique, avec bloc dépolarisant des neurones dopaminergiques mésolimbiques, mais non nigrostriataux. Chez des singes Cebus sensibilisés ou non à l'halopéridol, la quétiapine en administration à court terme ou chronique est associée à un risque minimal de dystonie (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la quétiapine dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans une étude de 6 semaines contrôlée par placebo, incluant des patients répondant aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie, et dans une étude de permutation, contrôlée par substance active, qui évaluait le passage de la quétiapine à libération immédiate à la quétiapine à libération prolongée chez des patients schizophrènes externes cliniquement stables.

Le critère d'évaluation primaire dans l'étude contrôlée par placebo était la modification, entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale, du score PANSS total. La quétiapine à libération prolongée 400 mg/jour, 600 mg/jour et 800 mg/jour ont été associées à des améliorations statistiquement significatives des symptômes psychotiques, en comparaison avec le placebo. L'effet des doses de 600 mg et 800 mg était plus marqué que celui de la dose de 400 mg.

Dans l'étude de permutation de 6 semaines contrôlée par substance active, le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients présentant un manque d'efficacité, c'est-à-dire ceux qui avaient arrêté le traitement de l'étude en raison du manque d'efficacité ou ceux dont le score PANSS total avait augmenté de 20 % ou plus depuis la randomisation, à n'importe quelle visite. Chez les patients stabilisés par une dose de 400 mg à 800 mg de quétiapine à libération immédiate, l'efficacité s'est maintenue lorsque les patients sont passés à une dose unique quotidienne équivalente de quétiapine à libération prolongée.

Dans une étude à long terme menée chez des patients schizophrènes stables ayant reçu un traitement par à libération prolongée durant 16 semaines, la quétiapine à libération prolongée s'est révélée plus efficace que le placebo pour prévenir les récives. Les risques estimés de récive après un traitement de 6 mois étaient de 14,3 % pour le groupe de traitement par quétiapine à libération prolongée, contre 68,2% pour le groupe placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucun problème supplémentaire de sécurité n'a été observé en rapport avec le traitement par quétiapine à libération prolongée pendant une durée allant jusqu'à 9 mois (médiane: 7 mois). En particulier, les déclarations d'effets indésirables liés aux SEP et à la prise de poids n'ont pas augmenté sous les traitements à long terme par quétiapine à libération prolongée.

Troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérées à sévères, la quétiapine a montré une efficacité supérieure au placebo pour réduire les symptômes maniaques après 3 et 12 semaines, dans le cadre de deux études en monothérapie. L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée a également été démontrée de façon significative dans une étude complémentaire de 3 semaines contrôlée par placebo. Dans cette étude, la quétiapine à libération prolongée a été administrée à une dose de 400 à 800 mg/jour, avec une dose moyenne d'environ 600 mg/jour. On ne dispose que de données limitées concernant

l'association de quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus de sévérité modérée à sévère à 3 et à 6 semaines; les traitements combinés ont cependant été bien tolérés. Les données ont montré un effet additif à la semaine 3. Une seconde étude n'a pas montré d'effet additif à la semaine 6.

Dans une étude clinique, chez des patients ayant présenté des épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire I ou II, une dose quotidienne de 300 mg de quétiapine à libération prolongée s'est avérée plus efficace que le placebo pour réduire le score MADRS total.

Lors de 4 études cliniques supplémentaires d'une durée de 8 semaines, réalisées chez des patients ayant des épisodes dépressifs modérés à sévères en cas de trouble bipolaire I ou II, l'efficacité de doses de 300 et 600 mg de quétiapine à libération immédiate était significativement supérieure à celle du placebo, pour les critères d'évaluation suivants: amélioration moyenne sur l'échelle MADRS, la réponse étant définie comme une amélioration d'au moins 50 % du score MADRS total, par rapport à la valeur initiale. Il n'y avait aucune différence, en termes d'ampleur de l'effet, entre les patients ayant reçu 300 mg de quétiapine à libération immédiate et ceux ayant reçu une dose de 600 mg.

Dans la phase de prolongation de deux de ces études, il a été démontré que le traitement à long terme des patients ayant répondu à quétiapine 300 ou 600 mg à libération immédiate était plus efficace que le traitement par placebo sur le plan des symptômes dépressifs, mais pas sur le plan des symptômes maniaques.

Dans deux études de prévention des récurrences évaluant la quétiapine associée à des thymorégulateurs chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, le traitement combiné avec quétiapine s'est avéré supérieur à la monothérapie par thymorégulateurs pour augmenter le délai avant récurrence de tout événement lié à l'humeur (maniaque, mixte ou dépressive). La quétiapine a été administrée deux fois par jour, à une dose quotidienne totale comprise entre 400 mg et 800 mg, sous la forme de traitement combiné avec du lithium ou du valproate.

Dans une étude randomisée de 6 semaines évaluant l'association lithium/quétiapine à libération prolongée versus l'association placebo/quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes présentant une manie aiguë, la différence au niveau de l'amélioration moyenne du score YMRS entre le groupe avec complément lithium et le groupe avec complément placebo était de 2,8 points, et la différence dans le pourcentage de répondants (définis comme les sujets obtenant une amélioration de 50 % par rapport au score YMRS initial) était de 11 % (79 % dans le groupe avec complément lithium contre 68 % dans le groupe avec complément placebo).

Dans une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention des récurrences chez les patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, la quétiapine s'est avérée supérieure au placebo pour augmenter le délai avant récurrence de tout événement lié à l'humeur (maniaque, mixte ou dépressive) chez les patients atteints d'un trouble bipolaire I. Le nombre de patients présentant un événement lié à l'humeur était de 91 (22,5 %) dans le groupe traité par quétiapine, de 208 (51,5 %) dans le groupe recevant un placebo et de 95 (26,1 %) dans le groupe traité par lithium, respectivement. Lors de la comparaison entre la poursuite du traitement par quétiapine et le passage à un traitement par lithium chez les patients ayant répondu à la quétiapine, les résultats indiquaient que le passage au traitement par lithium ne semblait pas s'accompagner d'un allongement du délai avant récurrence des événements liés à l'humeur.

Épisodes dépressifs majeurs dans le TDM

Des études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients ayant présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. Administré en complément à un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine), la quétiapine à libération prolongée 150 mg et 300 mg/jour s'est révélé supérieur au traitement antidépresseur seul pour réduire les symptômes dépressifs, tels que mesurés par l'amélioration du score MADRS total (modification moyenne de 2-3,3 points selon la méthode des MC, par rapport au placebo).

L'efficacité et la sécurité à long terme de la quétiapine en tant que traitement complémentaire n'ont pas été évaluées chez les patients atteints de TDM; en revanche, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées chez des patients adultes en monothérapie (voir ci-dessous).

Les études suivantes ont été effectuées avec la quétiapine à libération prolongée en monothérapie, toutefois la quétiapine à libération prolongée est uniquement indiquée pour une utilisation en tant que traitement complémentaire:

Dans trois études de monothérapie à court terme sur quatre (d'une durée maximale de 8 semaines), chez des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, la quétiapine à libération prolongée 50 mg, 150 mg et 300 mg/jour s'est révélée plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes dépressifs, tels que mesurés par l'amélioration du score total MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (modification moyenne de 2-4 points selon la méthode des MC, par rapport au placebo).

Dans une étude en monothérapie évaluant la prévention des récurrences, les patients ayant développé des épisodes dépressifs et stabilisés sous traitement en ouvert par quétiapine à libération prolongée durant au moins 12 semaines ont été randomisés pour recevoir soit la quétiapine à libération prolongée une fois par jour, soit un placebo pendant une période maximale de 52 semaines. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée au cours de la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des récurrences était de 14,2 % chez les patients traités par quétiapine à libération prolongée et de 34,4 % chez les patients traités par placebo.

Dans une étude à court terme (9 semaines) menée chez des patients âgés non déments (âgés de 66 à 89 ans) et atteints d'un trouble dépressif majeur, la quétiapine à libération prolongée administrée de façon flexible à des doses de 50 mg à 300 mg/jour a montré une efficacité supérieure par rapport au placebo pour réduire les symptômes dépressifs, tels que mesurés par l'amélioration du score total MADRS (modification selon la méthode des MC, par rapport au placebo -7,54). Dans cette étude, les patients randomisés pour recevoir la quétiapine à libération prolongée ont reçu 50 mg/jour les Jours 1 à 3; cette dose pouvait être augmentée à 100 mg/jour au Jour 4, à 150 mg/jour au Jour 8 puis jusqu'à 300 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et la tolérance du patient. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée était de 160 mg/jour. Hormis l'incidence des symptômes extrapyramidaux (voir rubrique 4.8 et paragraphe « Sécurité clinique » ci-dessous), la tolérance de la quétiapine à libération prolongée en administration unquotidienne chez les patients âgés était comparable à celle observée chez les adultes (de 18 à 65 ans). La proportion de patients randomisés âgés de plus de 75 ans s'élevait à 19 %.

Sécurité clinique

Dans des essais cliniques à court terme contrôlés par placebo et menés dans la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence accrue des symptômes extrapyramidaux (SEP) était similaire à celle observée avec le 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). Les symptômes extrapyramidaux étaient plus fréquents sous quétiapine que sous placebo dans des essais cliniques à court terme et contrôlés par placebo, menés dans le TDM et la dépression bipolaire. Dans des essais à court terme et contrôlés par placebo menés dans la dépression bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % sous quétiapine, contre 3,8 % sous placebo. Dans des essais cliniques de monothérapie, à court terme, contrôlés par placebo et menés dans le trouble dépressif majeur, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % sous quétiapine à libération prolongée contre 3,2 % sous placebo. Dans une étude de monothérapie à court terme contrôlée par placebo et menée chez des patients âgés atteints d'un trouble dépressif majeur, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % sous quétiapine à libération prolongée contre 2,3 % sous placebo. Dans la dépression bipolaire et dans le TDM, l'incidence des divers effets indésirables (p. ex., acathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) ne dépassait 4 % dans aucun groupe de traitement.

Dans des études à court terme (d'une durée de 3 à 8 semaines), à dose fixe (50 à 800 mg/j) et contrôlées par placebo, la prise de poids moyenne sous quétiapine oscillait entre 0,8 kg dans le groupe à 50 mg/jour et 1,4 kg dans le groupe à 600 mg/jour (la prise de poids était moindre dans le groupe à 800 mg/jour), par comparaison avec 0,2 kg sous placebo. Le pourcentage de patients traités par quétiapine, dont la

prise de poids était $\geq 7\%$ de leur poids corporel, oscillait entre 5,3 % pour la dose quotidienne de 50 mg et 15,5 % pour la dose quotidienne de 400 mg (les prises de poids étaient moindres pour les doses quotidiennes de 600 et 800 mg), contre 3,7 % chez les patients traités par placebo.

Dans une étude randomisée de 6 semaines évaluant l'association lithium/quétiapine à libération prolongée comparée à l'association placebo/quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes présentant une manie aiguë, l'association de la quétiapine à libération prolongée/lithium a induit un plus grand nombre d'effets indésirables (soit 63 %, contre 48 % dans le groupe recevant la quétiapine à libération prolongée avec un placebo). Les résultats de sécurité ont mis en évidence une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux, rapportés chez 16,8 % des patients du groupe avec complément de lithium, contre 6,6 % dans le groupe avec complément placebo; la majorité de ces symptômes consistaient en tremblements, rapportés chez 15,6 % des patients dans le groupe avec complément de lithium et chez 4,9 % des patients du groupe avec complément de placebo. L'incidence de somnolence était plus élevée dans le groupe recevant l'association quétiapine à libération prolongée/lithium (12,7 %) que dans le groupe recevant l'association quétiapine à libération prolongée/placebo (5,5 %). En outre, un pourcentage plus élevé de patients traités dans le groupe avec complément de lithium (8,0 %) a présenté une prise de poids ($\geq 7\%$) à la fin du traitement, par rapport aux patients dans le groupe recevant un traitement complémentaire par placebo (4,7 %).

Des essais de prévention de récurrences à plus long terme (d'une durée de 4 à 36 semaines) comportaient une période ouverte pendant laquelle les patients étaient traités par quétiapine, avant d'être randomisés pour recevoir de la quétiapine ou un placebo. Chez les patients placés dans le groupe quétiapine, la prise de poids moyenne enregistrée pendant la période en ouvert était de 2,56 kg, et passait à 3,22 kg à la semaine 48 de la période randomisée, par rapport au poids observé au début de la période ouverte. Chez les patients placés dans le groupe placebo, la prise de poids moyenne enregistrée pendant la période en ouvert était de 2,39 kg, et passait à 0,89 kg à la semaine 48 de la période randomisée, par rapport au poids observé au début de la période ouverte.

Dans des études contrôlées par placebo menées auprès de patients âgés atteints d'une psychose associée à une démence, l'incidence d'effets indésirables cérébrovasculaires par 100 années/patient n'était pas plus élevée chez les patients traités par quétiapine que chez ceux traités par placebo.

Dans les essais de monothérapie à court terme contrôlés par placebo menés auprès de patients présentant un nombre initial de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un passage à un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % chez les patients traités par quétiapine, contre 1,5 % chez les patients traités par placebo. La fréquence des passages à une valeur comprise entre $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ était similaire (0,2 %) sous quétiapine et placebo. Dans tous les essais cliniques (contrôlés par placebo, ouverts, avec comparateur actif) effectués auprès de patients dont le nombre initial de neutrophiles était $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la fréquence des passages, à au moins une occasion, à un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 2,9 % et à un nombre $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % sous quétiapine.

Le traitement par quétiapine était associé à des réductions des taux d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des variations de la TSH était de 3,2 % sous quétiapine contre 2,7 % sous placebo. La fréquence des variations réciproques, potentiellement significatives sur le plan clinique, des taux de T3 ou T4 et de TSH était faible dans ces essais, et les variations des taux d'hormones thyroïdiennes observées n'étaient pas associées à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique. La réduction des taux de T4 totale et de T4 libre était la plus importante au cours des six premières semaines de traitement par quétiapine, aucune réduction supplémentaire n'étant observée lors des traitements à long terme. Dans environ 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par quétiapine a été associé à une inversion des effets sur les taux de T4 totale et libre, quelle que soit la durée du traitement.

Cataractes/opacités du cristallin

Dans un essai clinique destiné à comparer le pouvoir cataractogène de la quétiapine (200 à 800 mg/jour) par rapport à celui de la rispéridone (2 à 8 mg) chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, le pourcentage de sujets présentant une augmentation du degré d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé sous quétiapine (4 %) que sous rispéridone (10 %), chez les patients exposés

pendant au moins 21 mois.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine a été étudiée dans une étude de 3 semaines contrôlée par placebo évaluant le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des États-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Environ 45 % de la population de patients présentait en outre un diagnostic de TDAH. Par ailleurs, une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo, a été menée dans le traitement de la schizophrénie (n = 222 patients, âgés de 13 à 17 ans). Ces deux études excluaient les patients présentant une absence de réponse connue à la quétiapine. Le traitement par la quétiapine a été instauré à la posologie de 50 mg/jour, posologie qui a été augmentée à 100 mg/jour le jour 2; la dose a ensuite été augmentée, par paliers de 100 mg/jour, pour atteindre la dose cible (manie: 400-600 mg/jour; schizophrénie: 400-800 mg/jour), répartie sur deux ou trois prises quotidiennes.

Dans l'étude sur la manie, la différence, selon la méthode des MC, de la modification moyenne par rapport aux valeurs initiales du score YMRS total (substance active moins placebo) était de -5,21 pour la quétiapine 400 mg/jour et de -6,56 pour la quétiapine 600 mg/jour. Les taux de répondeurs (amélioration ≥ 50 % sur l'échelle YMRS) étaient de 64 % pour la quétiapine 400 mg/jour, de 58 % pour la posologie de 600 mg/jour et de 37 % pour le groupe placebo.

Dans l'étude sur la schizophrénie, la différence, selon la méthode des MC, de la modification moyenne par rapport aux valeurs initiales du score PANSS total (substance active moins placebo) était de -8,16 pour la quétiapine 400 mg/jour et de -9,29 pour la quétiapine 800 mg/jour. Ni le schéma à faible dose (400 mg/jour), ni le schéma à dose élevée (800 mg/jour) de quétiapine ne s'est avéré supérieur au placebo quant au pourcentage de patients obtenant une réponse, définie comme une réduction ≥ 30 % du score PANSS total par rapport aux valeurs initiales. Dans la manie comme dans la schizophrénie, l'administration de doses plus élevées a produit des taux de réponse numériquement inférieurs.

Dans une troisième étude à court terme contrôlée par placebo et évaluant la quétiapine à libération prolongée administrée en monothérapie chez des patients pédiatriques et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints de dépression bipolaire, l'efficacité n'a pas été démontrée.

On ne dispose d'aucune donnée concernant le maintien de l'effet ou la prévention des récurrences dans ce groupe d'âge.

Sécurité clinique

Dans les études à court terme sur la quétiapine décrites plus haut, les taux de SEP dans le bras actif vs placebo étaient de 12,9 % vs 5,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, de 3,6 % vs 1,1 % dans l'étude sur la manie bipolaire et de 1,1 % vs 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. Les taux de prise de poids d'au moins 7 % du poids corporel initial observés dans le bras actif, comparé au placebo, étaient de 17 % contre 2,5 % dans les études sur la schizophrénie et la manie bipolaire, et de 13,7 % contre 6,8 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. Les taux d'événements suicidaires observés dans le bras actif vs placebo étaient de 1,4 % vs 1,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, de 1,0 % vs 0 % dans l'étude sur la manie bipolaire et de 1,1 % vs 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. Au cours d'une phase de suivi à long terme post-traitement prolongeant l'étude sur la dépression bipolaire, deux événements suicidaires supplémentaires ont été observés chez deux patients, l'un deux étant sous quétiapine au moment de l'événement.

Sécurité à long terme

Une étude d'extension ouverte de 26 semaines, consécutive aux études de courte durée (n= 380 patients), menée avec des doses flexibles de quétiapine de 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité complémentaires. Des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des enfants et des adolescents, et une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des élévations de la prolactine sérique ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Concernant la prise de poids, après ajustement pour une croissance normale à plus long terme, une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) d'au moins 0,5 écart type par rapport aux valeurs initiales a été utilisée comme mesure de modification cliniquement significative; 18,3 % des patients traités par quétiapine pendant au moins 26 semaines ont satisfait à ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La quétiapine est bien absorbée après administration orale. La quétiapine à libération prolongée atteint des concentrations plasmatiques maximales de quétiapine et de norquétiapine environ 6 heures après l'administration (T_{max}). Les concentrations maximales molaires à l'état d'équilibre du métabolite actif (la norquétiapine) représentent 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Les pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires et proportionnelles aux doses jusqu'à la dose unique quotidienne de 800 mg. Lors de la comparaison entre l'administration unique quotidienne de la quétiapine à libération prolongée et la même dose quotidienne totale de fumarate de quétiapine (quétiapine à libération immédiate), en administration biquotidienne, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) est équivalente, mais la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est inférieure de 13 % à l'état d'équilibre. Lors de la comparaison entre la quétiapine à libération prolongée et la quétiapine à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est inférieure de 18 %.

Dans une étude examinant les effets de l'alimentation sur la biodisponibilité de la quétiapine, un repas riche en lipides s'est avéré induire des augmentations statistiquement significatives de la C_{max} et de l'ASC de la quétiapine à libération prolongée, d'environ 50 % et 20 % respectivement. On ne peut exclure un effet plus important encore d'un repas riche en lipides sur cette formulation. A l'inverse, un repas léger n'a eu 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, sans nourriture.

Distribution

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

Biotransformation

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Après l'administration de quétiapine radiomarquée, la substance mère représente moins de 5 % du matériel correspondant au médicament inchangé, identifié dans les urines ou les fèces.

Des études menées *in vitro* ont établi que l'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine dépendant du cytochrome P450. La norquétiapine est essentiellement formée et éliminée par l'enzyme CYP3A4.

Il a été observé *in vitro* que la quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) inhibaient faiblement les activités des enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 humain. Ce phénomène n'a toutefois été observé qu'à des concentrations 5 à 50 fois supérieures environ à celles obtenues avec des doses comprises entre 300 mg et 800 mg/jour chez l'homme. Au vu de ces résultats obtenus *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de quétiapine et d'autres médicaments induise une inhibition cliniquement significative du métabolisme des autres médicaments dépendant du cytochrome P450. Les études animales ont montré que la quétiapine peut induire les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, dans une étude d'interaction menée chez des patients psychotiques, aucune augmentation de l'activité du cytochrome P450 n'a été relevée après administration de la quétiapine.

Élimination

Les demi-vies d'élimination de la quétiapine et de la norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. Environ 73 % du médicament radiomarqué sont excrétés dans l'urine et 21 % dans les fèces, avec moins de 5 % de la radioactivité totale retrouvée dans le matériel lié au médicament inchangé. Moins de 5 % de la fraction molaire moyenne de quétiapine libre et de norquétiapine (métabolite actif

dans le plasma humain) sont excrétés dans les urines.

Populations particulières

Sexe

La pharmacocinétique de la quétiapine ne diffère pas entre les hommes et les femmes.

Sujets âgés

Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 30 à 50 % par rapport à celle des adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale

Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²), on a observé une diminution d'environ 25 % de la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine, mais les valeurs individuelles de la clairance se situaient dans la fourchette normale.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique avérée (cirrhose alcoolique stable), la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 25 %. Étant donné que la quétiapine est largement métabolisée par le foie, il est probable que les concentrations plasmatiques soient augmentées en cas d'insuffisance hépatique. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents recevant un traitement stable à base de 400 mg de quétiapine deux fois par jour. À l'état d'équilibre, les taux plasmatiques de la substance mère (la quétiapine), normalisés en fonction de la dose, observés chez les enfants et les adolescents (10 à 17 ans) étaient généralement similaires à ceux relevés chez les adultes, bien que la C_{max} observée chez les enfants se situe dans les valeurs supérieures de la fourchette observée chez les adultes. L'ASC et la C_{max} observées pour le métabolite actif (la norquétiapine), étaient supérieures chez les enfants (10-12 ans) et chez les adolescents (13-17 ans), par rapport aux adultes, de respectivement environ 62 % et 49 % pour le premier groupe et de respectivement 28 % et 14 % pour le second groupe.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun signe de génotoxicité n'a été identifié dans une série d'études de génotoxicité menées in vitro et in vivo. Chez les animaux de laboratoire exposés à une dose cliniquement significative, les anomalies suivantes ont été observées, sans toutefois être confirmées par des études cliniques à long terme:

Des dépôts de pigments ont été observés dans la thyroïde du rat; une hypertrophie des cellules thyroïdiennes folliculaires, une diminution du taux plasmatique de la T₃ ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine, des érythrocytes et des leucocytes ont été relevées chez le singe cynomolgus; enfin, des opacifications du cristallin et des cataractes ont été observées chez le chien. (Pour les cataractes/opacités du cristallin, voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryo-foetale menée chez le lapin, on a observé une l'incidence fœtale accrue de courbures du carpe/tarse. Cet effet s'est produit en présence d'effets maternels manifestes, tels qu'une réduction de la prise de poids corporelle. Ces effets se sont produits à des expositions maternelles similaires ou légèrement supérieures à celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique maximale. La signification de cette observation pour l'être humain est inconnue.

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, une réduction marginale de la fertilité mâle et des pseudo-gestations, une prolongation du dioestrus, une augmentation de l'intervalle précoïtal et un taux réduit de gestations ont été observées. Ces effets sont liés à une élévation des taux de prolactine, et ne sont

pas directement pertinents pour les êtres humains en raison de différences spécifiques aux espèces en termes de contrôle hormonal de la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), type A

Lactose

Stéarate de magnésium

Maltose cristallin

Talc

Pelliculage

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), type A

Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

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

Boîte en carton contenant le nombre approprié de plaquettes blanches opaques en PVC/PCTF-feuille d'aluminium ainsi qu'une notice contenant des instructions.

Les conditionnements sont:

Quetiapine Retard EG 50 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés.

Quetiapine Retard EG 150 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 et 200 comprimés.

Quetiapine Retard EG 200 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 et 200 comprimés.

Quetiapine Retard EG 300 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 et 200 comprimés.

Quetiapine Retard EG 400 mg: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180 et 200 comprimés.

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

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

Quetiapine Retard EG 50 mg comprimés à libération prolongée:	BE467804
Quetiapine Retard EG 150 mg comprimés à libération prolongée:	BE467813
Quetiapine Retard EG 200 mg comprimés à libération prolongée:	BE467822
Quetiapine Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée:	BE467831
Quetiapine Retard EG 400 mg comprimés à libération prolongée:	BE467840

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

Date de première autorisation: 17/12/2014
Date de dernier renouvellement: 03/05/2019

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

Date d'approbation du texte: 08/2024.
Date de mise à jour du texte: 06/2024.