

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Chaque comprimé de 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Chaque comprimé de 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Chaque comprimé de 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).
Chaque comprimé de 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

50 mg : comprimés pelliculés bruns, biconvexes, oblongs avec « Q 50 » gravé sur une face.
150 mg : comprimés pelliculés blancs, biconvexes, oblongs avec « Q 150 » gravé sur une face.
200 mg : comprimés pelliculés jaunes, biconvexes, oblongs avec « Q 200 » gravé sur une face.
300 mg : comprimés pelliculés jaune pâle, biconvexes, oblongs avec « Q 300 » gravé sur une face.
400 mg : comprimés pelliculés blancs, biconvexes, oblongs avec « Q 400 » gravé sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Quetiapine Retard Teva est indiqué pour :

- traitement de la schizophrénie
- traitement des troubles bipolaires :
 - pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le cadre d'un trouble bipolaire
 - pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire
 - pour la prévention des récurrences des épisodes maniaque ou dépressif chez les patients atteints de trouble bipolaire qui auparavant ont répondu au traitement par quétiapine.
- traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients ayant un trouble dépressif majeur (TDM) ayant présenté une réponse sous-optimale à une monothérapie antidépressive (voir rubrique 5.1). Avant d'instaurer le traitement, les médecins doivent prendre en considération le profil de sécurité de la quétiapine (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il existe différents schémas d'administration pour chaque indication. Veiller donc à fournir des informations claires aux patients concernant la posologie adéquate pour leur affection.

Adultes :

Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans le cadre d'un trouble bipolaire

La quétiapine doit s'administrer au moins une heure avant un repas. Au début de la thérapie, la dose quotidienne est de 300 mg le Jour 1 et de 600 mg le Jour 2. La dose quotidienne recommandée est de 600 mg, mais si cela s'avère cliniquement justifié, la dose peut être augmentée à 800 mg par jour. Ajuster la dose dans l'intervalle des doses efficaces de 400 mg à 800 mg par jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Pour la thérapie d'entretien de la schizophrénie, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire

La quétiapine doit s'administrer une fois par jour, au coucher. Pendant les quatre premiers jours de la thérapie, la dose quotidienne totale est de 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4). La dose quotidienne recommandée est de 300 mg. Au cours des études cliniques, aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé dans le groupe recevant 600 mg/jour, par rapport au groupe traité par 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer profit d'une dose de 600 mg. Un traitement par des doses supérieures à 300 mg doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients, en cas de problèmes de tolérance, les études cliniques indiquent qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg pourrait être envisagée.

Pour la prévention des récurrences en cas de trouble bipolaire

Pour la prévention d'une récurrence d'épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans le cadre d'un trouble bipolaire, les patients ayant répondu à la quétiapine pour le traitement aigu d'un trouble bipolaire doivent poursuivre la thérapie à la même dose, à administrer au coucher. La dose de quétiapine peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle des doses variant entre 300 mg et 800 mg/jour. Il est important d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour le traitement d'entretien.

Pour le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un TDM :

La quétiapine doit s'administrer avant le coucher. Au début de la thérapie, la dose quotidienne est de 50 mg les Jours 1 et 2, et de 150 mg les Jours 3 et 4. Un effet antidépresseur a été observé à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours des études à court terme réalisées avec une thérapie adjuvante (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine – voir rubrique 5.1) et à une dose de 50 mg/jour au cours des études à court terme réalisées avec une monothérapie. Il existe un risque accru d'effets indésirables avec les doses plus élevées. Les médecins doivent donc veiller à utiliser la dose efficace la plus faible possible, en débutant le traitement avec 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour doit être évaluée de manière individuelle pour chaque patient.

Passage d'un traitement par des comprimés à libération immédiate de quétiapine :

Pour un traitement plus pratique, les patients qui sont actuellement traités par plusieurs doses de comprimés à libération immédiate de quétiapine peuvent passer à un traitement par Quetiapine Retard Teva à la dose quotidienne totale équivalente, qui sera prise une fois par jour. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de manière individuelle.

Patients âgés :

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques et antidépresseurs, la quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients âgés, en particulier durant la phase initiale du traitement. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la vitesse de titration de la dose et la dose quotidienne thérapeutique, par rapport aux patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50 %

par rapport aux patients plus jeunes. Les patients âgés doivent débiter le traitement avec une posologie de 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient individuel.

Chez les patients ayant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un TDM, le traitement doit débiter avec une posologie de 50 mg/jour les Jours 1 à 3, en augmentant à 100 mg/jour le Jour 4 et à 150 mg/jour le Jour 8. Utiliser la dose efficace la plus faible possible, en débutant le traitement avec une dose de 50 mg/jour. Sur base de l'évaluation individuelle du patient, s'il est nécessaire d'augmenter la dose à 300 mg/jour, cela ne doit pas s'effectuer avant le Jour 22 de traitement.

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

Population pédiatrique :

L'utilisation de quétiapine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour en justifier l'utilisation dans ce groupe d'âge. Les données actuellement disponibles, issues d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées, sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. La quétiapine doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la phase initiale du traitement. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, débiter le traitement avec une dose de 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient individuel.

Mode d'administration

La quétiapine doit s'administrer une fois par jour, sans aliments. Les comprimés doivent s'avaler entiers et ne doivent pas être coupés, mâchés ni écrasés.

Le comprimé à libération prolongée conserve sa forme pendant toute la digestion, tout en libérant la substance active, et est éliminé intact dans les selles.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Etant donné que la quétiapine a plusieurs indications, tenir compte du profil de sécurité en fonction du diagnostic de chaque patient individuel et de la dose administrée.

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

Population pédiatrique

L'utilisation de quétiapine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour en justifier l'utilisation dans ce groupe d'âge. Des études cliniques réalisées avec la quétiapine ont révélé qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables survenaient à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, élévation des taux sériques de prolactine vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable n'ayant pas été observé au préalable au cours des études réalisées chez des adultes, a été observé (augmentation de la tension artérielle). Des modifications des tests de fonction thyroïdienne ont également été observées chez les enfants et les adolescents.

De plus, les implications de sécurité à long terme du traitement par quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. On ignore les implications à long terme sur le développement cognitif et comportemental.

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo et réalisées chez des enfants et des adolescents, la quétiapine a été associée à une incidence accrue 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 un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (incidents de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Etant donné que l'amélioration peut ne survenir qu'après quelques semaines de traitement ou plus, surveiller étroitement les patients tant que cette amélioration n'est pas survenue. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut augmenter au cours des stades précoces de la guérison.

De plus, les médecins doivent tenir compte du risque potentiel d'incidents de type suicidaire survenant après l'arrêt brutal du traitement par quétiapine, en raison des facteurs de risque connus pour la maladie en cours de traitement.

D'autres affections psychiatriques nécessitant la prescription de quétiapine peuvent également être associées à un risque accru d'incidents de type suicidaire. De plus, ces affections 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 sont donc également d'application en cas de traitement des patients présentant d'autres affections psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'incidents de type suicidaire ou présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées avec des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes ayant des affections psychiatriques a révélé un risque plus élevé de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Le traitement médicamenteux doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier des patients présentant un risque élevé, surtout au début du traitement et après les modifications de la dose. Informer les patients (et les dispensateurs de soins de ces patients) concernant la nécessité de surveiller la survenue de toute aggravation clinique, d'un comportement suicidaire ou de pensées suicidaires ainsi que de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo et réalisées chez des patients ayant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire, un risque accru d'incidents de type suicidaire a été observée chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) traités par quétiapine, par rapport aux

patients ayant reçu le placebo (respectivement 3,0 % contre 0 %). Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients avec un TDM, l'incidence des incidents de type suicidaire observés chez les jeunes 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 rétrospective sur la quétiapine 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

Etant donné les variations du poids, de la glycémie (voir hyperglycémie) et des lipides observées dans les études cliniques, il est possible que les patients (y compris ceux dont les valeurs de départ étaient normales) connaissent une aggravation de leur profil de risque métabolique, qui doit dès lors être prise en charge en fonction du tableau clinique (voir rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées chez des patients adultes, la quétiapine était associée à une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux (SEP) par rapport au placebo, chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire et d'un trouble dépressif majeur (voir rubrique 4.8 et 5.1).

L'utilisation de la quétiapine a été associée au développement d'une acathésie, une affection se caractérisant par une agitation subjectivement déplaisante ou invalidante ainsi que par la nécessité de bouger souvent s'accompagnant d'une incapacité à rester immobile en position assise ou debout. La survenue de cette affection est plus probable au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nuisible chez les patients développant ces symptômes.

Dyskinésie tardive

En cas de survenue de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, envisager une réduction de la dose ou l'interruption du 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 la survenue d'une somnolence et de symptômes associés tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Au cours d'études cliniques évaluant le traitement de patients atteints d'une dépression bipolaire et de trouble dépressif majeur, ces effets survenaient généralement durant les 3 premiers jours du traitement et étaient principalement d'intensité légère à modérée. Les patients présentant une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter des contacts plus fréquents, pendant minimum 2 semaines à partir de l'apparition de la somnolence ou jusqu'à l'amélioration des symptômes, et il peut s'avérer nécessaire d'envisager l'interruption du traitement.

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des étourdissements associés (voir rubrique 4.8), qui comme la somnolence, sont généralement survenus pendant la phase initiale de titration de la dose. Cela pourrait augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes), en particulier dans la population âgée. Conseiller donc aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets éventuels du médicament

La quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie vasculaire cérébrale ou tout autre état prédisposant à l'hypotension. Si une hypotension orthostatique se produit, envisager une réduction de la dose ou une titration plus progressive, particulièrement 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 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

Au cours d'études cliniques contrôlées, aucune différence n'a été observée concernant l'incidence des convulsions chez les patients traités par quétiapine ou placebo. Aucune donnée n'est disponible sur l'incidence des convulsions chez les patients ayant une histoire de maladies convulsives. Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, il est recommandé d'être prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome neuroleptique malin

Un syndrome neuroleptique malin a été associé au traitement antipsychotique, incluant la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques de ce syndrome incluent une hyperthermie, une altération de l'état mental, une rigidité musculaire, une instabilité autonome et une augmentation des taux de créatine phosphokinase. Dans ce cas, interrompre le traitement par quétiapine et administrer le traitement médical adéquat.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Quetiapine Retard Teva 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

Au cours des études cliniques réalisées avec la quétiapine, une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) a été rapportée. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère survenait dans les quelques mois suivant l'instauration de la thérapie par quétiapine. Il n'existait aucune relation apparente avec la dose administrée. Pendant l'expérience post-marketing, quelques cas étaient mortels. Les éventuels facteurs de risque de neutropénie incluent l'existence préalable d'un nombre faible de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par la prise de médicaments. Cependant, certains cas sont survenus chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Interrompre le traitement par quétiapine chez les patients ayant un nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$. Surveiller les patients afin de détecter les signes et les symptômes d'infection et contrôler le nombre de neutrophiles (jusqu'à ce que les taux dépassent $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie devrait être considérée chez des patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en absence de facteurs prédisposant évidents et devrait être prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée.

Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler immédiatement l'apparition de signes / symptômes associés avec une agranulocytose ou une infection (fièvre, faiblesse, léthargie, ou maux de gorge) à tout moment pendant la prise de Quetiapine Retard Teva comprimés à libération prolongée. Il faut rapidement contrôler le nombre de globules blancs et le nombre absolu des neutrophiles, surtout en absence de facteurs prédisposant.

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'elle est utilisée en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, et dans le cadre d'overdose. 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 intra-oculaire ou glaucome à angle fermé (voir rubrique 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9).

Interactions

Voir rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un inducteur puissant des enzymes hépatiques (tel que la carbamazépine ou la phénytoïne) induit une réduction importante des concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui pourrait affecter l'efficacité de la thérapie par quétiapine. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, n'instaurer le traitement par quétiapine que si le médecin estime que les bénéfices du traitement par quétiapine contrebalancent les risques liés à l'arrêt de l'administration de l'inducteur enzymatique. Il est important que toute modification apportée au traitement par l'inducteur s'effectue de manière progressive et qu'il soit remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. valproate de sodium) si cela s'avère nécessaire.

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez les patients ayant été traités par quétiapine, et doit être surveillée et prise en charge d'une manière cliniquement adéquate, conformément aux directives en vigueur concernant les antipsychotiques (voir rubrique 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou le développement ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une acidocétose ou à un coma, ont été rarement rapportés et incluaient certains cas fatals (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut constituer un facteur de prédisposition. Une surveillance clinique adéquate est conseillée, conformément aux directives en vigueur concernant les antipsychotiques. Les patients traités par tout agent antipsychotique, y compris la quétiapine, doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les éventuels signes et symptômes d'hyperglycémie (tels qu'une polydipsie, une polyurie, une polyphagie et une faiblesse) et les patients ayant un diabète ou des facteurs de risque de diabète doivent être régulièrement surveillés en vue de détecter une altération du contrôle glycémique. Le poids doit être régulièrement contrôlé.

Lipides

Une augmentation des taux de triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total ainsi qu'une diminution des taux de cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques réalisées avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces augmentations des taux de lipides doivent faire l'objet d'une prise en charge clinique adéquate.

Allongement de l'intervalle QT

Au cours des études cliniques et en cas d'utilisation selon les instructions du RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. En cas d'utilisation de doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et en cas de surdosage (voir rubrique 4.9), un allongement de l'intervalle QT a été rapporté pendant l'expérience post-marketing. Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit la quétiapine à des patients ayant une pathologie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également de rigueur lorsqu'on prescrit la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des neuroleptiques, en particulier chez les patients âgés ainsi que chez les patients avec 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

Une cardiomyopathie et une myocardite ont été rapportées au cours d'études cliniques et après la commercialisation (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés de cardiomyopathie ou de myocardite, l'arrêt de de la quétiapine doit être envisagé.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (TEN), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), un érythème polymorphe (EM) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) qui peuvent mettre la vie en danger ou être fatales ont été rapportées très rarement avec un traitement par la quétiapine. Les SCARs se manifestent généralement par un ou plusieurs des symptômes suivants : rash cutanée étendue qui peut être pruritique ou associé à des pustules, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie ou neutrophilie. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 4 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine, et certaines réactions de type DRESS se sont produites dans les 6 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine. Si des signes et symptômes suggérant ces réactions cutanées sévères apparaissent, la quétiapine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage aigus tels qu'une insomnie, des nausées, des céphalées, une diarrhée, des vomissements, des étourdissements et une irritabilité ont été décrits après un arrêt brutal du traitement par quétiapine. Il est conseillé de réduire progressivement le traitement, sur une période d'au moins une à deux semaines (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints d'une psychose liée à une démence

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

Au cours des études randomisées contrôlées par placebo réalisées avec certains neuroleptiques atypiques au sein d'une population atteinte de démence, on a observé un risque environ 3 fois plus élevé d'effets indésirables vasculaires cérébraux. On ignore le mécanisme de ce risque accru. L'existence d'un risque accru ne peut être exclue pour les autres antipsychotiques ou les autres populations de patients. La quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Au cours d'une méta-analyse réalisée avec des médicaments neuroleptiques atypiques, on a rapporté que les patients âgés atteints d'une psychose liée à une démence présentent un risque accru de décès, par rapport aux patients sous placebo. Au cours de deux études contrôlées par placebo et réalisées avec la quétiapine pendant une durée de 10 semaines au sein de la même population de patients (n=710 ; âge moyen: 83 ans ; intervalle : 56-99 ans), l'incidence de la mortalité était de 5,5 % chez les patients traités par quétiapine contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés en raison de causes diverses concordant avec les prévisions attendues au sein de cette population.

Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson/parkinsonisme

Une étude rétrospective sur la quétiapine 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

Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). La quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant un risque de pneumonie de déglutition.

Constipation et obstruction intestinale

La constipation est 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 les patients à plus haut risque d'obstruction intestinale, incluant ceux recevant de façon concomitante plusieurs médicaments diminuant la motilité intestinale et/ou ceux ne rapportant pas les symptômes de la constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un iléus devront bénéficier d'une surveillance étroite et être pris en charge en urgence.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, identifier tous les facteurs de risque possible de TEV avant et pendant le traitement par quétiapine et prendre des mesures préventives.

Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée au cours des études cliniques et pendant l'expérience acquise après la commercialisation du médicament. Parmi les cas rapportés après la commercialisation du médicament, de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus de pancréatite, tels qu'une augmentation des taux de triglycérides (voir rubrique 4.8), la présence de calculs biliaires et une consommation d'alcool.

Informations supplémentaires

Les données concernant l'association de quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées ; néanmoins, la thérapie combinée était bien tolérée (voir rubrique 4.8 et 5.1). Les données ont révélé l'existence d'un effet additif à la semaine 3.

Mauvaise utilisation et abus

Des cas de mauvaise utilisation et abus ont été rapportés. Caution peut être nécessaire en cas de prescription de quétiapine aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Excipient(s)

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, elle doit s'utiliser avec prudence en association avec d'autres agents à action centrale et 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).

Le cytochrome P 450 (CYP) 3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, régulé par le cytochrome P450. Au cours d'une étude d'interactions réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de quétiapine (posologie de 25 mg) avec le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a induit une multiplication par 5 à 8 de l'ASC de la quétiapine. Sur base de cette observation, l'utilisation concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant la thérapie par quétiapine.

Au cours d'une étude à doses multiples réalisée chez des patients afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant et pendant un traitement par carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques), l'administration concomitante de carbamazépine augmentait significativement la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'ASC) jusqu'à 13 % en moyenne de l'exposition induite par une monothérapie de quétiapine ; néanmoins, un effet plus important s'observait chez certains patients. Suite à cette interaction, une diminution des concentrations plasmatiques peut survenir, ce qui pourrait affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) induisait une augmentation considérable de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, n'instaurer le traitement par quétiapine que si le médecin estime que les bénéfices du traitement par quétiapine contrebalancent les risques liés à l'interruption du traitement par l'inducteur des enzymes hépatiques. Il est important d'effectuer de manière progressive toute modification du traitement par l'inducteur des enzymes hépatiques et de le remplacer par un médicament non inducteur (p. ex. valproate de sodium) si cela s'avère nécessaire (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante des antidépresseurs imipramine (un inhibiteur connu du CYP2D6) ou fluoxétine (un inhibiteur connu du CYP3A4 et du CYP2D6) ne modifiait pas de manière significative la pharmacocinétique de la quétiapine.

L'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol ne modifiait pas de manière significative la pharmacocinétique de la quétiapine. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine induisait une augmentation d'environ 70 % de la clairance de la quétiapine.

L'administration concomitante de cimétidine ne modifiait pas la pharmacocinétique de la quétiapine.

La pharmacocinétique du lithium ne se modifiait pas en cas d'administration concomitante avec la quétiapine.

Lors d'une étude de 6 semaines, randomisée, conduite avec du lithium en association avec quétiapine à libération prolongée versus un placebo en association avec quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes atteints de manie aiguë, des effets extrapyramidaux (en particulier tremblements), une somnolence et une prise de poids ont été observés avec une plus grande fréquence dans le groupe lithium que dans le groupe placebo (voir section 5.1).

En cas d'administration concomitante, les pharmacocinétiques du valproate de sodium et de la quétiapine ne se modifiaient pas de manière cliniquement significative.

Aucune étude formelle d'interactions n'a été réalisée avec les médicaments cardiovasculaires fréquemment utilisés.

La prudence est de rigueur lorsqu'on utilise simultanément la quétiapine avec des médicaments connus pour induire un déséquilibre électrolytique ou un allongement de l'intervalle QT.

Des cas de résultats faux positifs ont été rapportés au cours de procédures de dosage immuno-enzymatique de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. En cas de doute, il est recommandé de confirmer les résultats de ces dosages immunologiques au moyen d'une technique chromatographique adéquate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Le nombre modéré de données publiées sur l'exposition durant la grossesse (c'est-à-dire entre 300 et 1 000 grossesses), incluant des rapports individuels et quelques études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformation due au traitement. Cependant, d'après toutes les données

disponibles, aucune conclusion ne peut être établie. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devra être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus. La quétiapine ne doit donc être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices justifient les risques éventuels.

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) pendant le dernier trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont la sévérité et la durée après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. Par conséquent, surveiller attentivement les nouveau-nés.

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 la quétiapine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Chez l'Homme, les effets de la quétiapine sur la fertilité 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 Données de sécurité préclinique).

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 peut interférer avec la réalisation d'activités nécessitant une vigilance mentale. Par conséquent, conseiller aux patients de ne conduire aucun véhicule et de n'utiliser aucune machine, tant qu'on ignore leur sensibilité individuelle au médicament.

4.8 Effets indésirables

Les Réactions Médicamenteuses Indésirables (RMI) les plus fréquemment rapportées avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont une somnolence, des étourdissements, céphalées, une sécheresse buccale, symptômes de sevrage (à l'arrêt du traitement), augmentation des concentrations sériques de triglycérides, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

L'incidence des RMI associées à la thérapie par quétiapine sont mentionnées dans le tableau ci-dessous (tableau 1) selon le format recommandé par le CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales) (CIOMS III Working Group ; 1995).

Tableau 1 : Effets indésirables associés à un traitement par la quétiapine

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 indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémoglobine diminuée ²²	Neutropénie ¹ Leucopénie ^{1,28} , neutrophiles diminués,	Thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuées ¹³	Agranulocytose ²⁰		

		éosinophiles ²⁷ augmentés				
<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 , hypothyroïdie ²¹		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} gain pondéral ^{8,30}	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques ^{8,30}	Hyponatrémie ¹⁹ , diabète sucré ^{1, 5} Exacerbation d'un diabète pré-existant	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} , sommolence ^{2,16} , maux de tête, symptômes extrapyramidaux ^{1,21}	Dysarthrie	Convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive ^{1,5} , syncope ^{4,16} , état confusionnel			
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , Palpitations ²³	Allongement du QT ^{1,12,18} , bradycardie ³²			Cardiomyopathie, myocardite
<i>Affections oculaires</i>		Vision voilée				
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolies veineuses ¹		Accident vasculaire cérébral ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			

<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche	Constipation, dyspepsie, 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 ⁵ , hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angio-cedème ⁵ , 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 ³¹ du nouveau-né
<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 irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		
<i>Investigations</i>				Elévation du taux de créatine phosphokinase sanguine ¹⁴		

- 1) Voir rubrique 4.4.
- 2) Une somnolence peut survenir, habituellement pendant les deux premières semaines du traitement. Elle disparaît généralement avec la poursuite de l'administration de quétiapine.
- 3) Des élévations asymptomatiques (passage d'une valeur normale à des valeurs > 3 x LSN, à tout moment) des taux sériques de transaminases (ALT, AST) ou de gamma-GT ont été observées chez certains patients traités par quétiapine. Ces élévations étaient généralement réversibles au cours de la poursuite du traitement par quétiapine.

- 4) Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques à action de blocage alpha1-adrénergique, la quétiapine peut fréquemment induire une hypotension orthostatique associée à la survenue d'étourdissements, d'une tachycardie et de syncope chez certains patients, en particulier pendant la phase initiale de titration de la dose (voir rubrique 4.4).
- 5) Le calcul des fréquences de ces RMI ne se base que sur les données récoltées après la commercialisation du médicament avec la formulation à libération immédiate de quétiapine.
- 6) Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), à au moins un moment.
- 7) Avec la quétiapine, une augmentation de la fréquence de dysphagie par rapport au placebo n'a été observée qu'au cours des études cliniques évaluant la dépression bipolaire.
- 8) Sur base d'une augmentation du poids corporel $> 7\%$ par rapport à l'état initial. Survient principalement chez les adultes pendant les premières semaines du traitement.
- 9) La fréquence des symptômes de sevrage était la plus élevée au cours des études cliniques contrôlées par placebo réalisées lors de la phase aiguë d'un traitement en monothérapie, et les symptômes de sevrage évalués incluaient : insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité. L'incidence de ces réactions se réduisait significativement 1 semaine après l'arrêt du traitement.
- 10) Triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patients < 18 ans), à au moins un moment
- 11) Cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans), à au moins un moment. Une augmentation des taux de cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a été très fréquemment observée. La variation moyenne chez les patients ayant présenté cette augmentation était de $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol).
- 12) Voir texte ci-dessous.
- 13) Nombre de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$, à au moins un moment
- 14) Sur base de cas d'effets indésirables rapportés au cours des études cliniques d'augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase non associée à un syndrome malin des neuroleptiques.
- 15) Taux de prolactine (patients > 18 ans) : >20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) chez les hommes ; >30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) chez les femmes, à tout moment.
- 16) Peut donner lieu 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 présentant un passage de la valeur de QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec, avec une augmentation ≥ 30 msec. Au cours d'études contrôlées par placebo réalisées avec la quétiapine, la variation moyenne et l'incidence des patients présentant un passage à une valeur cliniquement significative sont similaires entre la quétiapine et le placebo.
- 19) Passage de >132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l, à au moins un moment.
- 20) Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par quétiapine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 et 5.1).
- 21) Voir rubrique 5.1
- 22) Une diminution des taux d'hémoglobine à ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) chez les hommes et à ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) chez les femmes à au moins un moment est survenue chez 11% des patients traités par quétiapine au cours de toutes les études, y compris les études d'extension réalisées en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale des taux d'hémoglobine à tout moment était de $-1,50$ g/dl.
- 23) Ces effets survenaient souvent en association avec une tachycardie, des étourdissements, une hypotension orthostatique et/ou une maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
- 24) Sur base de variations d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement cliniquement significative, survenant à tout moment après la phase initiale de toutes les études. Les variations des taux de T_4 totale, de T_4 libre, de T_3 totale et de T_3 libre sont définies comme étant $< 0,8 \times \text{LIN}$ (pmol/L) et la variation des taux de TSH est définie comme étant > 5 mUI/l à tout moment.
- 25) Sur base d'une augmentation de la fréquence des vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans)
- 26) D'après des modifications du nombre de neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ à l'état initial à $< 0,5 \times 10^9/l$ à tout moment pendant le traitement et d'après le nombre de patients ayant présenté une neutropénie sévère

(nombre de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L) et une infection lors de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).

- 27) Sur base de variations d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement cliniquement significative, survenant à tout moment après la phase initiale de toutes les études. Les variations du nombre d'éosinophiles sont définies comme étant > 1 x 10⁹ cellules/l à tout moment.
- 28) Sur base de variations d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement cliniquement significative, survenant à tout moment après la phase initiale de toutes les études. Les variations du nombre de GB sont définies comme étant ≤ 3 X 10⁹ cellules/l à tout moment.
- 29) Sur base des effets indésirables de syndrome métabolique rapportés au cours des toutes les études cliniques réalisées avec la quétiapine.
- 30) Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques de poids, de glycémie et de lipidémie a été observée au cours des études cliniques (voir rubrique 4.4).
- 31) Voir rubrique 4.6.
- 32) Peut survenir au début ou peu après le début du traitement et peut être associé à une hypotension et/ou à une syncope. Fréquence déterminée sur base des cas d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associés qui ont été rapportés au cours de toutes les études cliniques réalisées 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 soudain et inexplicable, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés en cas d'utilisation de neuroleptiques, et sont considérés comme étant des effets de classe.

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

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents, tenir compte des mêmes RMI que celles décrites ci-dessus pour les adultes. Le tableau suivant fournit un résumé des RMI survenant à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) qu'au sein de la population adulte, ou les RMI n'ayant pas été identifiées dans la population adulte.

Tableau 2 : Effets indésirables associés à un traitement par la quétiapine survenant à une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents que dans la population adulte, ou qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000).

SOC	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>	Augmentation de la pression sanguine ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Investigations</i>		Irritabilité ³

1. Taux de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les garçons ; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) chez filles, à tout moment.

Moins de 1 % des patients présentaient une augmentation des taux de prolactine > 100 µg/l.

2. Sur base des variations au-dessus des seuils cliniquement significatifs (adaptés selon les critères des Instituts Nationaux de Santé) ou augmentations > 20 mmHg pour la tension artérielle systolique ou > 10 mmHg pour la tension artérielle diastolique, à tout moment au cours de deux études contrôlées par placebo réalisées en phase aiguë (3 à 6 semaines) chez des enfants et des adolescents.

3. Remarque : La fréquence correspond à la fréquence observée chez les adultes, mais chez les enfants et les adolescents, peut être associée à d'autres implications cliniques que chez les 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Le surdosage peut induire un allongement de l'intervalle QT, convulsions, mal épileptique, rhabdomyolyse, dépression respiratoire, rétention urinaire, confusion, délire et/ou agitation, un coma et un décès. Les patients ayant une pathologie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets de surdosage (voir rubrique 4.4 Hypotension orthostatique).

Prise en charge d'un surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas de symptômes sévères, envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments, et il est recommandé d'appliquer les procédures de soins intensifs, incluant l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, l'obtention d'une oxygénation et d'une ventilation adéquates ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire.

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

Même si la prévention de l'absorption en cas de surdosage n'a pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'intoxication sévère et doit s'effectuer si possible dans l'heure suivant l'ingestion. Envisager l'administration de charbon actif.

En cas de surdosage de quétiapine, traiter l'hypotension réfractaire au moyen des mesures adéquates telles que l'administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques. Éviter l'épinéphrine et la dopamine, car une bêta-stimulation peut aggraver l'hypotension survenant dans le cadre d'un alphabloccage induit par la quétiapine.

Poursuivre une surveillance médicale étroite 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. Le lavage gastrique de routine peut ne pas être efficace dans l'élimination du bézoard en raison de la consistance collante de la masse.

L'élimination endoscopique du pharmacobézoard a été réalisée avec succès dans certains cas.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotiques ; Diazépines, oxazépines et thiazépines.

Code ATC : N05A H04.

Mécanisme d'action :

La quétiapine est un agent antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'être humain, la norquétiapine, interagissent avec une large gamme de récepteurs de neurotransmetteurs. Au niveau cérébral, la quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5HT₂) et dopaminergiques D₁ et D₂. On pense que l'association de cet antagonisme au niveau des récepteurs, avec une sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ que pour les récepteurs D₂, contribue aux propriétés cliniques antipsychotiques de la quétiapine et à sa faible tendance à induire des troubles extrapyramidaux (SEP). La quétiapine et la norquétiapine présentent pour les une affinité négligeable récepteurs des benzodiazépines, mais élevée 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 significative pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du transporteur de noradrénaline (NAT) et l'action agoniste partielle de la norquétiapine sur les sites 5HT_{1A} pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de Quetiapine Retard Teva comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques :

La quétiapine est active au cours des tests évaluant l'activité antipsychotique, tels que le test d'évitement conditionné. Au cours des mesures comportementales ou électrophysiologiques, elle bloque également l'action des agonistes dopaminergiques et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, un index neurochimique du blocage des récepteurs D₂.

Au cours des tests précliniques prédictifs des SEP, la quétiapine se distingue des antipsychotiques standards et présente un profil atypique. Après une administration chronique, la quétiapine n'induit aucune hypersensibilité au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂. Elle n'induit qu'une faible catalepsie aux doses efficaces bloquant les récepteurs dopaminergiques D₂. Après une administration chronique, la quétiapine présente une sélectivité pour le système limbique en produisant un blocage de la dépolarisation des neurones mésolimbiques contenant de la dopamine mais pas des neurones nigro-striés. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine présente une tendance minimale à induire une dystonie chez les singes Cébous (capucins) déjà sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique :

Schizophrénie

L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée au cours d'une étude contrôlée par placebo réalisée pendant 6 semaines chez des patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV, et au cours d'une étude contrôlée par produit actif, évaluant le passage d'un traitement par quétiapine à libération immédiate à un traitement par quétiapine à libération prolongée chez des patients schizophrènes ambulatoires et cliniquement stables.

Le critère d'évaluation primaire dans l'étude contrôlée par placebo était la variation du score PANSS total entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale. L'administration de quétiapine à libération prolongée à des doses de 400 mg/jour, 600 mg/jour et 800 mg/jour a été associée à une amélioration statistiquement significative des

symptômes psychotiques par rapport au placebo. L'effet des doses de 600 mg et 800 mg était plus important que celui de la dose de 400 mg.

Au cours de l'étude contrôlée par produit actif, évaluant pendant 6 semaines le passage d'un traitement par quétiapine à libération immédiate à un traitement par quétiapine à libération prolongée, le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients présentant un manque d'efficacité, c.-à-d. ayant interrompu le traitement de l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou ayant un score PANNS total qui augmentait de 20 % ou plus entre la randomisation et une visite. Chez les patients stabilisés avec un traitement par 400 mg à 800 mg de quétiapine à libération immédiate, l'efficacité se maintenait quand les patients passaient à un traitement par une dose quotidienne équivalente de quétiapine à libération prolongée, administrée une fois par jour.

Au cours d'une étude à long terme réalisée chez des patients schizophrènes stables ayant poursuivi le traitement par quétiapine à libération prolongée pendant 16 semaines, la quétiapine à libération prolongée était plus efficace que le placebo en termes de prévention des rechutes. Les estimations du risque de rechutes après 6 mois de traitement étaient de 14,3 % dans le groupe de traitement par quétiapine à libération prolongée et de 68,2 % dans le groupe placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucun autre problème de sécurité associé au traitement par quétiapine à libération prolongée n'a été observé pendant une période allant jusqu'à 9 mois (durée médiane : 7 mois). En particulier, le nombre de cas d'effets indésirables de type SEP et de prise de poids n'augmentait pas en cas de traitement plus long par quétiapine à libération prolongée.

Trouble bipolaire

Au cours de deux études de monothérapie, dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine présentait une efficacité supérieure à celle du placebo en termes de réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines. L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée a également été démontrée et s'est avérée significative par rapport au placebo au cours d'une étude additionnelle de 3 semaines. Les doses de quétiapine à libération prolongée variaient de 400 à 800 mg/jour et la dose moyenne était d'environ 600 mg/jour. Les données sont limitées concernant l'utilisation de quétiapine en association avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères à 3 et 6 semaines ; néanmoins, la thérapie combinée était bien tolérée. Les données ont révélé l'existence d'un effet additif à 3 semaines. Une seconde étude n'a révélé aucun effet additif à 6 semaines.

Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients ayant des épisodes dépressifs dans le cadre d'un trouble bipolaire I ou II, l'efficacité de la quétiapine à libération prolongée à une dose de 300 mg/jour était supérieure à celle du placebo pour la réduction du score MADRS total.

Au cours de 4 études cliniques supplémentaires d'une durée de 8 semaines, réalisées avec la quétiapine chez des patients ayant des épisodes dépressifs modérés à sévères dans le cadre d'un trouble bipolaire I ou II, l'efficacité de la quétiapine à libération immédiate à des doses de 300 mg et 600 mg était significativement supérieure à celle du placebo, pour les mesures pertinentes suivantes : amélioration moyenne à l'échelle MADRS, avec une réponse définie comme étant une amélioration d'au moins 50 % du score MADRS total, par rapport à l'état initial. Il n'y avait aucune différence concernant l'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.

Pendant la phase de continuation du traitement de deux de ces études, on a démontré que chez les patients ayant répondu au traitement par des doses de 300 mg ou 600 mg de quétiapine à libération immédiate, le traitement à long terme s'avérait efficace par rapport au placebo au niveau des symptômes dépressifs mais pas au niveau des symptômes maniaques.

Au cours de deux études de prévention des récurrences évaluant l'utilisation de quétiapine en association avec des stabilisateurs de l'humeur chez des patients ayant des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, l'efficacité de l'association avec la quétiapine était supérieure à celle des stabilisateurs de l'humeur en monothérapie, en termes d'augmentation du délai de survenue d'une récurrence de tout épisode de type

thymique (maniaque, mixte ou dépressif). La quétiapine était administrée deux fois par jour, avec une dose totale quotidienne de 400 mg à 800 mg sous la forme d'une thérapie combinée avec le lithium ou le valproate.

Une étude randomisée, conduite sur 6 semaines avec du lithium en association avec la quétiapine à libération prolongée versus un placebo et la quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes atteints de manie aiguë, a montré que la différence d'amélioration moyenne du score YMRS entre le groupe lithium et le groupe placebo était de 2.8 points, et la différence de % des répondants (définie comme une amélioration de 50 % par rapport à la valeur de départ du score YMRS) était de 11% (79% dans le groupe lithium vs. 68% dans le groupe placebo).

Au cours d'une étude à long-terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention des récurrences chez des patients ayant des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, la quétiapine était supérieure au placebo en termes d'augmentation du délai de survenue d'une récurrence de tout épisode de type thymique (maniaque, mixte ou dépressif), chez des patients ayant un trouble bipolaire I. Le nombre de patients présentant un effet de type thymique était de respectivement 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe lithium. Après avoir comparé l'effet de la poursuite du traitement par quétiapine avec l'effet d'un passage à un traitement par lithium chez les patients ayant répondu à la quétiapine, les résultats ont indiqué que le passage à un traitement par lithium ne semble pas être associé à une augmentation du délai de survenue d'une récurrence d'un épisode thymique.

Épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un TDM

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients ayant présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. La quétiapine à des doses de 150 mg et 300 mg/jour, administrées en traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine) a démontré une efficacité supérieure à celle de l'antidépresseur seul en termes de réduction des symptômes dépressifs, mesurée par l'amélioration du score MADRS total (variation moyenne des MC de 2 à 3,3 points par rapport au placebo).

L'efficacité et la sécurité à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'utilisation en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un TDM, mais elles l'ont été en cas d'utilisation en monothérapie chez des patients adultes (voir ci-dessous).

Les études suivantes ont été réalisées avec la quétiapine en monothérapie, même si la quétiapine n'est indiquée que pour une utilisation en traitement adjuvant :

Au cours de trois des quatre études de monothérapie à court terme (jusqu'à 8 semaines), réalisées chez des patients ayant un trouble dépressif majeur, la quétiapine à des doses de 50 mg, 150 mg et 300 mg/jour a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo en termes de réduction des symptômes dépressifs, mesurée par l'amélioration du score total à l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (variation moyenne des MC de 2 à 4 points par rapport au placebo).

Au cours d'une étude de prévention des rechutes réalisée en monothérapie, des patients ayant des épisodes dépressifs stabilisés par un traitement de quétiapine administré en ouvert pendant au moins 12 semaines ont été randomisés pour recevoir de la quétiapine une fois par jour ou le placebo pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne de quétiapine pendant la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des rechutes était de 14,2 % chez les patients traités par quétiapine et de 34,4 % chez les patients sous placebo.

Au cours d'une étude à court terme (9 semaines) réalisée chez des patients âgés (de 66 à 89 ans) non déments et ayant un trouble dépressif majeur, l'administration de doses flexibles de quétiapine variant de 50 à 300 mg/jour a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo en termes de réduction des symptômes dépressifs, mesurée par une amélioration du score MADRS total (variation moyenne des MC de -7,54 par rapport au placebo). Au cours de cette étude, les patients randomisés pour recevoir la quétiapine ont reçu

50 mg/jour les jours 1 à 3, la dose pouvait être augmentée à 100 mg/jour le jour 4, à 150 mg/jour le jour 8 et jusqu'à un maximum de 300 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose moyenne de quétiapine était de 160 mg/jour. Excepté l'incidence des symptômes extrapyramidaux (voir rubrique 4.8 et « Sécurité clinique » ci-dessous), la tolérance de la quétiapine en administration quotidienne était comparable chez les patients âgés, par rapport à celle observée chez les adultes (âgés de 18 à 65 ans). La proportion des patients randomisés âgés de plus de 75 ans était de 19 %.

Sécurité clinique

Au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo réalisées chez des patients atteints de schizophrénie et de manie bipolaire, l'incidence globale des symptômes extrapyramidaux était similaire par rapport 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 fréquences plus élevées de symptômes extrapyramidaux ont été observées chez des patients traités par quétiapine, par rapport aux patients recevant le placebo, au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo et réalisées chez des patients atteints de TDM et de dépression bipolaire. Au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo et réalisées chez des patients atteints de dépression bipolaire, l'incidence globale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine et de 3,8 % pour le placebo. Au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo et réalisées en monothérapie chez des patients atteints de trouble dépressif majeur, l'incidence globale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine et de 3,2 % pour le placebo. Au cours d'études cliniques à court terme contrôlées par placebo et réalisées en monothérapie chez des patients âgés atteints de trouble dépressif majeur, l'incidence globale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % pour la quétiapine et de 2,3 % pour le placebo. Tant en cas de dépression bipolaire que de TDM, l'incidence des effets indésirables individuels (p. ex. acathésie, troubles extrapyramidaux, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) ne dépassait pas 4 % dans tous les groupes de traitement.

Au cours d'études à court terme contrôlées par placebo (pendant 3 à 8 semaines) et réalisées avec des doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), la prise de poids moyenne chez les patients traités par quétiapine variait de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose de 600 mg par jour (avec une prise de poids plus faible pour la dose de 800 mg par jour), par rapport à une prise de poids de 0,2 kg chez les patients ayant reçu le placebo. Le pourcentage de patients traités par quétiapine ayant présenté une prise de poids ≥ 7 % variait 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 de poids plus faible pour les doses de 600 et 800 mg par jour), par rapport à un pourcentage de 3,7 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Une étude randomisée, conduite sur 6 semaines avec du lithium en association avec la quétiapine à libération prolongée versus un placebo en association avec la quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes atteints de manie aiguë, a montré que l'association de la quétiapine à libération prolongée avec du lithium engendre plus d'effets indésirables (63 % versus 48 % lorsque la quétiapine à libération prolongée est associée à un placebo). Les résultats de tolérance ont montré une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux rapportés chez 16,8 % des patients dans le groupe lithium et 6,6 % dans le groupe placebo, la majorité consistant en des tremblements, rapportés chez 15,6 % des patients dans le groupe lithium et 4,9 % dans le groupe placebo. L'incidence de la somnolence était plus élevée dans le groupe où la quétiapine à libération prolongée était associée à du lithium (12,7 %) que dans le groupe où la quétiapine à libération prolongée était associée au placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe lithium (8 %) avait une prise de poids ≥ 7 % à la fin du traitement en comparaison aux patients dans le groupe placebo (4,7 %).

Des études à plus long terme évaluant la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines) durant laquelle les patients étaient traités par quétiapine, suivie d'une période durant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir la quétiapine ou le placebo. Chez les patients randomisés pour recevoir 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 rapport à la valeur initiale de la phase ouverte. Chez les patients randomisés pour recevoir 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 poids moyenne était de 0,89 kg, par rapport à la valeur initiale de la phase ouverte.

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées chez des patients âgés atteints d'une psychose associée à une démence, l'incidence des effets vasculaires cérébraux par 100 années-patients n'était pas plus élevée chez les patients traités par quétiapine que chez les patients recevant le placebo.

Dans tous les essais de monothérapie menés à court terme et contre placebo chez des patients dont le nombre de neutrophiles de départ était $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la fréquence d'observation, au moins une fois, d'un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % sous quétiapine contre 1,5 % sous placebo. La fréquence des passages à une valeur comprise entre 0,5 et $1,0 \times 10^9/l$ était semblable (0,2 %) sous quétiapine et placebo. Dans tous les essais cliniques (contrôlés par placebo, ouverts, avec comparateur actif ; patients dont le nombre de neutrophiles de départ était $\geq 1,5 \times 10^9/l$), la fréquence de survenue, en au moins une occasion, d'un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ ou d'un nombre $< 0,5 \times 10^9/l$ était, respectivement, de 2,9 % et 0,21% chez les patients traités par quétiapine.

Le traitement par quétiapine était associé à des réductions des taux d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des variations significatives 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 valeurs 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 de la T4 totale et de la T4 libre était maximale au cours des six premières semaines de traitement par quétiapine, sans diminution ultérieure en cas de traitement à long terme. Dans environ deux tiers de l'ensemble des cas, l'arrêt du traitement par quétiapine était associé à une inversion des effets sur la T4 totale et la T4 libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataracte/opacités du cristallin

Au cours d'une étude clinique évaluant le potentiel d'induction d'une cataracte par la quétiapine (200 à 800 mg/jour), par rapport à la rispéridone (2 à 8 mg/jour), chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients présentant une augmentation du degré d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé avec la quétiapine (4 %), par rapport à la rispéridone (10 %), chez les patients ayant subi au moins 21 mois d'exposition.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine ont été étudiées au cours d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines évaluant le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des Etats-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Environ 45 % des patients avaient un diagnostic additionnel de TDAH (trouble du déficit de l'attention/hyperactivité). De plus, une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines a été réalisée pour évaluer le traitement de la schizophrénie (n= 222 patients âgés de 13 à 17 ans). Au cours de ces deux études, les patients ayant un manque de réponse connu au traitement par quétiapine ont été exclus. Le traitement par quétiapine était instauré au moyen d'une dose de 50 mg/jour, puis augmenté à 100 mg/jour le 2^e jour ; ensuite, la dose était progressivement augmentée jusqu'à l'obtention d'une dose cible (manie : 400 à 600 mg/jour ; schizophrénie : 400 à 800 mg/jour), par paliers de 100 mg/jour et en répartissant la dose totale en deux ou trois prises quotidiennes.

Au cours d'une étude évaluant la manie, la variation moyenne des MC du score YMRS total par rapport à l'état initial (actif moins placebo) était de - 5,21 pour la dose de 400 mg/jour de quétiapine et de - 6,56 pour la dose de 600 mg/jour de quétiapine. Le taux des patients répondant au traitement (amélioration du score YMRS \geq

50 %) étaient de 64 % pour la dose de 400 mg/jour de quétiapine, de 58 % pour la dose de 600 mg/jour de quétiapine et de 37 % pour le bras placebo.

Au cours de l'étude portant sur la schizophrénie, la différence de variation moyenne des MC du score PANSS total par rapport à l'état initial (actif moins placebo) était de - 8,16 pour la dose de 400 mg/jour de quétiapine et de - 9,29 pour la dose de 800 mg/jour de quétiapine. Ni une dose plus faible (400 mg/jour) ni une dose plus élevée (800 mg/jour) de quétiapine n'ont fourni une efficacité supérieure à celle du placebo concernant le pourcentage de patients atteignant une réponse, définie comme étant une réduction ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale du score PANSS total. Tant en cas de manie qu'en cas de schizophrénie, l'administration de doses plus élevées a donné lieu à des taux de réponse numériquement plus faibles.

Au cours d'une troisième étude contrôlée par placebo réalisée à court terme en monothérapie avec de la quétiapine à libération prolongée chez des enfants et des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) souffrant de dépression bipolaire, l'efficacité de la quétiapine 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

Au cours des études pédiatriques décrites ci-dessus, réalisées à court terme avec la quétiapine, les fréquences des SEP dans le bras actif et dans le bras placebo étaient de 12,9 % contre 5,3 % dans l'étude traitant de la schizophrénie, de 3,6 % contre 1,1 % dans l'étude traitant de la manie bipolaire et de 1,1 % contre 0 % dans l'étude traitant de la dépression bipolaire. Les fréquences d'une prise de poids ≥ 7 % du poids initial dans le bras actif et dans le bras placebo étaient de 17 % contre 2,5 % dans les études traitant de la schizophrénie et de la manie bipolaire, et de 13,7 % contre 6,8 % dans l'étude traitant de la dépression bipolaire. Les fréquences des événements de type suicidaire dans le bras actif et dans le bras placebo étaient de 1,4 % contre 1,3 % dans l'étude traitant de la schizophrénie, de 1,0 % contre 0 % dans l'étude traitant de la manie bipolaire et de 1,1 % contre 0 % dans l'étude traitant de la dépression bipolaire. Pendant une phase d'extension du suivi thérapeutique de l'étude traitant de la dépression bipolaire, deux autres événements de type suicidaire sont survenus chez deux patients ; l'un de ces patients était sous quétiapine à ce moment-là.

Sécurité à long terme

Une phase d'extension de 26 semaines des études en phases aiguë (n= 380 patients) réalisée avec des doses flexibles de quétiapine de 400 à 800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, et une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des élévations des taux sériques de prolactine, ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Concernant la prise de poids, en cas d'ajustement pour une croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 écart-type par rapport à la valeur initiale de l'IMC (indice de masse corporelle) a été utilisée comme critère de variation cliniquement significative ; 18,3 % des patients ayant été traités par quétiapine pendant au moins 26 semaines ont présenté ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. Avec la quétiapine à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales de quétiapine et de norquétiapine sont atteintes environ 6 heures après l'administration (T_{max}). Les concentrations maximales molaires à l'état d'équilibre du métabolite actif norquétiapine constituent 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Les pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires et proportionnelles à la dose pour des doses allant jusqu'à 800 mg une fois par jour. Si l'on compare la quétiapine à libération prolongée en

administration uni-quotidienne avec la même dose quotidienne totale de fumarate de quétiapine à libération immédiate (quétiapine à libération immédiate) en administration biquotidienne, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) est équivalente mais les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont 13 % plus faibles à l'état d'équilibre. Si l'on compare la quétiapine à libération prolongée à la quétiapine à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est 18 % plus faible.

Au cours d'une étude examinant les effets des aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, on a constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative de la C_{max} et de l'ASC de la quétiapine à libération prolongée, de respectivement environ 50 % et 20 %. Il est impossible d'exclure un effet éventuellement plus important d'un repas riche en graisses sur la formulation. Comparativement, un repas léger n'a aucun effet significatif sur la C_{max} ou l'ASC de la quétiapine. Il est donc recommandé de prendre la quétiapine à libération prolongée une fois par jour, sans nourriture.

Distribution :

Le taux de liaison de la quétiapine aux protéines plasmatiques est d'environ 83 %.

Biotransformation :

La quétiapine est entièrement métabolisée par le foie, avec moins de 5 % de la substance mère s'éliminant sous forme inchangée par voie urinaire ou fécale, après l'administration de quétiapine marquée par radioactivité.

Des études réalisées *in vitro* ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, régulé par le cytochrome P450. La norquétiapine se forme et s'élimine principalement par l'intermédiaire du CYP3A4.

En milieu *in vitro*, on a constaté que la quétiapine et plusieurs de ses métabolites (dont la norquétiapine) sont de faibles inhibiteurs des activités des cytochromes P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 chez l'être humain. L'inhibition *in vitro* du CYP ne s'observe qu'à des concentrations environ 5 à 50 fois plus élevées par rapport à celles observées chez l'être humain en cas d'utilisation de doses comprises entre 300 et 800 mg/jour. Sur base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de quétiapine avec d'autres médicaments donne lieu à une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, régulé par le cytochrome P450. Les études réalisées chez l'animal ont révélé que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Néanmoins, au cours d'une étude d'interactions spécifique réalisée chez des patients psychotiques, aucune augmentation de l'activité du cytochrome P450 n'a été observée après l'administration de quétiapine.

Élimination :

Les demi-vies d'élimination de la quétiapine et de la norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures.

Environ 73 % d'un médicament marqué par radioactivité s'éliminait dans les urines et 21 % dans les selles, avec moins de 5 % de la radioactivité totale représentant le médicament sous forme inchangée. L'excrétion de la fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, est < 5 % et s'effectue par voie urinaire.

Populations particulières

Sexe :

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

Patients âgés :

Chez les patients âgés, la clairance moyenne de la quétiapine est environ 30 à 50 % plus faible par rapport à celle observée chez les adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale :

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine se réduisait d'environ 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²), mais les valeurs individuelles de clairance se situent dans l'intervalle des valeurs observées chez les sujets normaux.

Insuffisance hépatique :

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine se réduisait d'environ 25 % chez les personnes ayant une insuffisance hépatique connue (cirrhose alcoolique stable). Vu que la quétiapine est entièrement métabolisée par le foie, on s'attend à une élévation des taux plasmatiques au sein de la population atteinte d'insuffisance hépatique. Des ajustements de la dose peuvent s'avérer nécessaires chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques ont été récoltées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec une dose de 400 mg de quétiapine deux fois par jour. A l'équilibre, les taux plasmatiques du composé parent quétiapine, normalisés en fonction de la dose, étaient généralement similaires chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) et chez les adultes, même si la C_{max} chez les enfants se situait à la limite supérieure des valeurs observées chez les adultes. L'ASC et la C_{max} du métabolite actif, la norquétiapine, étaient respectivement environ 62 % et 49 % plus élevées chez les enfants (10-12 ans), et 28 % et 14 % plus élevées chez les adolescents (13-17 ans), par rapport aux adultes.

On ne dispose d'aucune information concernant le traitement par la quétiapine à libération prolongée chez les enfants et les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'une série d'études de génotoxicité réalisées en milieu *in vitro* et *in vivo*, aucun signe de génotoxicité n'a été observé. Chez des animaux de laboratoire, à un niveau d'exposition cliniquement significatif, les anomalies suivantes ont été observées et n'ont pas encore été confirmées au cours d'études cliniques à long terme :

Chez le rat, une pigmentation de la glande thyroïde a été observée ; chez le singe *Cynomolgus* (macaque), une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une réduction des taux plasmatiques de T₃, une diminution des concentrations d'hémoglobine ainsi qu'une réduction du nombre de globules rouges et blancs ont été observées ; et chez le chien, une opacité du cristallin et une cataracte ont été observées (pour des informations concernant la cataracte/les opacités du cristallin, voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryofœtale menée chez le lapin, l'incidence des courbures du carpe/tarse chez le fœtus était augmentée. Cet effet est survenu en présence de signes maternels évidents tels qu'une diminution de la prise de poids. Ces effets ont été observés à des taux d'exposition maternelle similaires ou légèrement supérieurs aux taux d'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de ces données chez l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, une légère diminution de la fertilité des mâles et des pseudogestations, des périodes prolongées de dioestrus, un allongement de l'intervalle pré-coïtal et une diminution du taux de grossesse ont été observés. Ces effets sont liés à l'augmentation des taux de prolactine et ne sont pas directement transposables à l'homme en raison des différences du contrôle hormonal de la reproduction entre les espèces.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Citrate de sodium anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose
Macrogol/PEG 400,
Polysorbate 80
Oxyde de fer jaune (E172) (uniquement 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Oxyde de fer rouge (E172) (uniquement 50 mg, 200 mg, 300 mg)
Oxyde de fer noir (E172) (uniquement 50 mg, 300 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes en aluminium

3 ans.

Flacons en PEHD

2 ans.

Après la première ouverture du flacon en PEHD, utiliser le produit endéans les 60 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PVDC-aluminium) :

50 mg :

Conditionnement de 10, 10x1 (plaquette unitaire prédécoupée), 20, 30, 30x1 (plaquette unitaire prédécoupée), 50, 50x1 (plaquette unitaire prédécoupée) (emballage hospitalier), 56 (emballage calendrier), 60, 60x1 (plaquette unitaire prédécoupée), 90, 100 ou 100x1 (plaquette unitaire prédécoupée) comprimés.

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg:

Conditionnement de 10, 20, 30, 50, 50x1 (plaquette unitaire prédécoupée) (emballage hospitalier), 56 (emballage calendrier), 60, 90, 100 ou 100x1 (plaquette unitaire prédécoupée) comprimés.

Flacons en PEHD blanc opaque de 50 ml ou 75 ml munis d'un opercule résistant aux enfants en PP blanc opaque et d'un dessicatif :

Tous les dosages :

Conditionnement de 60 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 MARCHÉ

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

50 mg (plaquettes) : BE413463
50 mg (flacon) : BE413472
150 mg (plaquettes) : BE435355
150 mg (flacon) : BE435364
200 mg (plaquettes) : BE413481
200 mg (flacon) : BE413497
300 mg (plaquettes) : BE413506
300 mg (flacon) : BE413515
400 mg (plaquettes) : BE413524
400 mg (flacon) : BE413533

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

Date de première autorisation : 16/02/2012
Date de dernier renouvellement : 24/03/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 06/2024.
Date de dernière approbation à jour du RCP : 07/2024.