

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Quetiapine Viatris 25 mg comprimés pelliculés
Quetiapine Viatris 100 mg comprimés pelliculés
Quetiapine Viatris 200 mg comprimés pelliculés
Quetiapine Viatris 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quetiapine Viatris 25 mg

Chaque comprimé contient 25 mg de quétiapine sous la forme de fumarate de quétiapine

Quetiapine Viatris 100 mg

Chaque comprimé contient 100 mg de quétiapine sous la forme de fumarate de quétiapine

Quetiapine Viatris 200 mg

Chaque comprimé contient 200 mg de quétiapine sous la forme de fumarate de quétiapine

Quetiapine Viatris 300 mg

Chaque comprimé contient 300 mg de quétiapine sous la forme de fumarate de quétiapine

Excipients:

Quetiapine Viatris 25 mg : Chaque comprimé contient 4,50 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et environ 0,22 mg de sodium.

Quetiapine Viatris 100 mg : Chaque comprimé contient 18,00 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et environ 0,87 mg de sodium.

Quetiapine Viatris 200 mg : Chaque comprimé contient 36,00 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et environ 1,74 mg de sodium.

Quetiapine Viatris 300 mg : Chaque comprimé contient 54,00 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et environ 2,61 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Quetiapine Viatris 25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur pêche, rond, biconvexe, portant la marque « Q » sur une face.

Quetiapine Viatris 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe, portant les marques « Q » au-dessus de « 100 » sur une face.

Quetiapine Viatris 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant les marques « Q » au-dessus de « 200 » sur une face.

Quetiapine Viatris 300 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, en forme de gélule, biconvexe, portant les marques « Q », barre de cassure, « 300 » sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La quéliapine est indiquée pour le :

- Traitement de la schizophrénie.
- Traitement du trouble bipolaire :
 - Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le trouble bipolaire.
 - Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire.
 - En prévention des récives chez les patients atteints de trouble bipolaire et chez les patients dont les épisodes maniaques ou dépressifs ont répondu au traitement par quéliapine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Adultes

Dans le traitement de la schizophrénie

Dans le traitement de la schizophrénie, la quéliapine doit être administrée deux fois par jour. 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). À partir du Jour 4, effectuer une titration de la dose jusqu'à l'obtention de la dose efficace habituelle de 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, la dose peut être ajustée entre des posologies de 150 et 750 mg/jour.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le trouble bipolaire

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le trouble bipolaire, la quéliapine doit être administrée deux fois par jour. La dose quotidienne totale pendant les quatre premiers jours de la thérapie est de 100 mg (Jour 1), 200 mg (Jour 2), 300 mg (Jour 3) et 400 mg (Jour 4). Les ajustements ultérieurs de la posologie jusqu'à une dose de 800 mg/jour au Jour 6 doivent s'effectuer par paliers de maximum 200 mg/jour.

La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, dans les limites comprises entre 200 et 800 mg/jour. La dose efficace habituelle se situe entre 400 et 800 mg/jour.

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire

La quéliapine doit être administrée 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. Dans les études cliniques, aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé dans le groupe à 600 mg par rapport au groupe à 300 mg (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer profit d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par des médecins expérimentés dans le traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients sujets à des problèmes de tolérance, les études cliniques ont indiqué qu'on pouvait envisager une réduction de la dose à un minimum de 200 mg.

Dans la prévention des récurrences dans le trouble bipolaire

Dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans le trouble bipolaire, les patients ayant répondu à la quétiapine pour le traitement aigu du trouble bipolaire doivent poursuivre le traitement à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, dans l'intervalle de dose de 300 à 800 mg à administrer en deux prises par jour. Il est important d'utiliser la plus faible dose efficace pour le traitement d'entretien.

Patients âgés

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, la quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients âgés, en particulier durant la phase initiale du traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, 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 sujets âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30-50 % par rapport aux sujets plus jeunes.

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

Population pédiatrique

L'utilisation de la quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, du fait de l'insuffisance de données étayant son utilisation dans ce groupe d'âge. Les informations probantes disponibles sur la base des études contrôlées par placebo sont présentées 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 atteints d'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 connue, débuter le traitement avec une dose de 25 mg/jour. Augmenter quotidiennement la dose, par paliers de 25 à 50 mg/jour et jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.

Mode d'administration

La quétiapine peut être administrée avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La quétiapine comportant plusieurs indications, son profil d'innocuité doit être examiné en tenant compte du diagnostic du patient et de la dose administrée.

Population pédiatrique

L'utilisation de la quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, du fait de l'insuffisance de données étayant son utilisation dans ce groupe

d'âge. Les essais cliniques avec la quétiapine ont montré qu'outre le profil de sécurité connu identifié chez l'adulte (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables sont survenus plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, élévations de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir des répercussions différentes pour les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) ; par ailleurs, on a identifié un effet indésirable non observé antérieurement dans les études menées auprès de patients adultes (augmentation de la tension artérielle). Des modifications dans les résultats des tests de la fonction thyroïdienne ont également été observées chez les enfants et les adolescents.

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

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

Suicide/idéation suicidaire ou aggravation clinique

La dépression dans le trouble bipolaire est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Le risque persiste jusqu'à ce que survienne une rémission significative. Puisqu'il est possible qu'aucune amélioration ne se produise dans les premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent être attentivement surveillés jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter dans les stades précoces de guérison.

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

La quétiapine est également prescrite pour d'autres troubles psychiatriques susceptibles d'être associés à un risque accru d'événements liés au suicide. En outre, ces troubles peuvent être accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs. Le traitement des patients atteints de ces troubles psychiatriques doit donc faire l'objet des mêmes précautions que le traitement des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs.

Les patients présentant des antécédents d'événements liés au suicide ou un degré important d'idéation suicidaire avant le début du traitement sont exposés à un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur des antidépresseurs administrés à des patients adultes atteints de troubles psychiatriques a démontré un risque accru de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans du groupe traité par antidépresseurs par rapport au groupe placebo.

Le traitement pharmacologique doit être accompagné d'une surveillance étroite des patients (notamment de ceux à risque), en particulier au début du traitement et après un changement posologique. Les patients (et leurs soignants) doivent être informés de la nécessité de contrôler les symptômes et de consulter immédiatement un médecin en cas d'aggravation clinique, de comportement ou pensée suicidaire ou de changement de comportement inhabituel.

Dans des études cliniques à court terme contrôlées contre placebo portant sur des patients

bipolaires présentant des épisodes dépressifs majeurs, un risque accru d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) traités par quétiapine par rapport à ceux du groupe placebo (3,0 % contre 0 %, respectivement). Une étude rétrospective en population générale de la quétiapine pour le traitement de patients atteints de trouble dépressif majeur a montré un risque majoré d'automutilation et de suicide chez les patients âgés de 25 à 64 ans, sans antécédents d'automutilation, pendant l'utilisation simultanée de quétiapine et d'autres antidépresseurs.

Risque métabolique

Compte tenu du risque observé de détérioration de leur profil métabolique, y compris des modifications au niveau du poids, de la glycémie (voir rubrique « hyperglycémie ») et des lipides qui ont été observées durant les essais cliniques, les paramètres métaboliques des patients doivent être évalués à l'instauration du traitement et contrôlés régulièrement durant le traitement afin d'y détecter d'éventuelles modifications. Toute détérioration de ces paramètres doit être prise en charge selon les besoins cliniques (voir aussi rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

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

L'utilisation de la quétiapine a été associée au développement de l'acathésie, caractérisée par une agitation subjectivement déplaisante ou stressante et un besoin fréquent de bouger accompagné d'une incapacité à rester immobile (en position assise ou debout). Ce phénomène est le plus fréquent pendant les premières semaines de traitement. Une augmentation de la dose peut être nocive chez les patients qui développent 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 de la somnolence et à des symptômes apparentés tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques sur le traitement de patients atteints de dépression bipolaire, l'apparition des symptômes débutait habituellement dans les 3 premiers jours de traitement et était principalement d'intensité légère à modérée. Les patients atteints d'une dépression bipolaire qui éprouvent une somnolence sévère peuvent avoir besoin de contacts plus fréquents pendant au moins 2 semaines après l'apparition de la somnolence ou jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent, et un arrêt du traitement peut devoir être envisagé.

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a également été associé à une hypotension orthostatique accompagnée d'étourdissements (voir rubrique 4.8) qui se déclenchent généralement, comme la somnolence, pendant la période initiale de titration de la dose. Cela peut augmenter le risque de blessure accidentelle (chute), en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent donc être invités à faire preuve de prudence tant qu'ils ne sont pas familiarisés avec les effets 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. Une réduction de la dose ou une titration plus progressive doivent être envisagées si une hypotension orthostatique survient, en particulier chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnée du sommeil

Un syndrome d'apnée du sommeil a été rapporté chez des patients utilisant la quétiapine. Chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et qui ont des antécédents ou qui présentent un risque d'apnée du sommeil, tels que les patients en surpoids/obèses 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 avec des antécédents de crises convulsives. Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsqu'on traite des patients présentant des antécédents de crises convulsives (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

Un syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement antipsychotique, y compris 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 quétiapine et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

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

Neutropénie sévère et agranulocytose

Une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) a été rapportée dans les études cliniques menées avec la quétiapine. La plupart des cas de neutropénie sévère se sont produits dans les quelques mois qui ont suivi l'instauration du traitement par quétiapine. Il n'existait pas de lien clair avec la dose. Pendant l'expérience postmarketing, certains cas ont été fatals. D'éventuels facteurs de risque pour la neutropénie sont notamment la préexistence d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, certains cas se sont produits chez des patients sans facteurs de risque préexistants. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9/l$. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe et symptôme d'infection, et de contrôler le nombre de neutrophiles (jusqu'à ce qu'ils dépassent $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, en particulier en l'absence de facteurs prédisposants évidents, et doit faire l'objet

d'une prise en charge clinique appropriée.

Les patients doivent être invités à signaler immédiatement toute réapparition de signes/symptômes évoquant une agranulocytose ou une infection (p. ex. fièvre, faiblesse, léthargie ou mal de gorge) à n'importe quel moment du traitement par quétiapine. Ces patients doivent alors subir rapidement un examen sanguin afin de contrôler le nombre de globules blancs et le nombre absolu de neutrophiles, en particulier en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, possède une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Cela contribue aux effets indésirables qui reflètent des effets anticholinergiques lorsque la quétiapine s'utilise aux doses recommandées, en concomitance avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, et dans le cadre de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant ou ayant souffert de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'obstruction intestinale ou d'affections apparentées, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé (voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9).

Interactions

Voir rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine avec 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 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 des patients traités par quétiapine. Elle doit être surveillée et contrôlée de manière cliniquement appropriée conformément aux recommandations émises sur les antipsychotiques utilisés (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou un développement ou une exacerbation d'un diabète occasionnellement associé à une acidocétose ou un coma, ont été rapportés dans de rares cas, à l'issue parfois fatale (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure a pu entraîner une prédisposition. Un suivi clinique approprié est à conseiller conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques utilisés. Les patients traités à l'aide d'un agent antipsychotique quelconque, y compris la quétiapine, doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hyperglycémie (notamment polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients atteints de diabète sucré ou à risque de diabète sucré doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter toute aggravation du contrôle de la glycémie. Le poids doit également être régulièrement surveillé.

Lipides

Une augmentation des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL ont été observées dans les essais cliniques menés avec la

quétiapine (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de manière cliniquement appropriée.

Allongement de l'intervalle QT

Au cours des études cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Depuis la mise sur le marché, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'utilisation de doses thérapeutiques de quétiapine (voir rubrique 4.8) et en cas de surdosage (rubrique 4.9). Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement du QT. De même, la prudence est de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite en association avec des médicaments connus pour accroître l'intervalle QT ou en association avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées et chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été signalés dans les essais cliniques et pendant la période de post-commercialisation (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés de cardiomyopathie ou de myocardite, l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (TEN), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 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 plus des symptômes suivants : rash cutanée étendue qui peut provoquer des démangeaisons ou s'accompagner de boutons, ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie ou neutrophilie. La plupart de ces réactions sont survenues dans les 4 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine, certaines réactions DRESS sont survenues 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'insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissement et irritabilité ont été décrits après un arrêt brutal de la quétiapine. Un arrêt progressif du traitement sur une période d'au moins une à deux semaines est conseillé (voir rubrique 4.8).

Mésusage et usage abusif

Des cas de mésusage et d'usage abusif ont été rapportés. La prudence peut être requise lorsque l'on prescrit de la quétiapine à des patients ayant des antécédents de consommation excessive d'alcool ou de drogues.

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 d'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 antipsychotiques 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. Dans deux études contre placebo d'une durée de 10 semaines portant sur la même population de patients (n=710, âge moyen: 83 ans; extrêmes: 56-99 ans), l'incidence de la mortalité chez les patients traités par quétiapine a été de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés de causes diverses, prévisibles au sein de cette population.

Patients âgés souffrant de la maladie de Parkinson (MP)/de parkinsonisme

Une étude rétrospective en population générale de la quétiapine pour le traitement de patients atteints de trouble dépressif majeur a montré un risque majoré de décès pendant l'utilisation de quétiapine chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cette association n'était pas observée lorsque les patients atteints de MP étaient retirés de l'analyse. La prudence est de mise en cas de prescription de quétiapine à des patients âgés souffrant de MP.

Dysphagie

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

Constipation et occlusion intestinale

La constipation représente un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été signalés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces rapports ont notamment fait état de décès de patients qui présentaient un risque accru d'occlusion intestinale, y compris des patients recevant en même temps plusieurs médicaments réduisant la motilité intestinale et/ou des patients ne signalant pas de symptômes de constipation. Les patients souffrant d'occlusion intestinale/iléus doivent être pris en charge moyennant une surveillance étroite et la mise en place de soins urgents.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV avant d'instaurer le traitement, pendant le traitement par quétiapine et prendre les mesures préventives nécessaires.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés dans des essais cliniques et pendant la période de post-commercialisation. Parmi les rapports de post-commercialisation, bien que tous les cas n'aient pas pu être imputés à des facteurs de risque, de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à la pancréatite tels qu'une hausse des triglycérides (voir rubrique 4.4), des 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 rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 3^e semaine.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au glucose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

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, la quétiapine doit être utilisée avec prudence en combinaison avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

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

La prudence est de mise lors du traitement de patients recevant d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques) (voir rubrique 4.4).

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, 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 n'est pas plus recommandé du jus de pamplemousse en cours de 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 l'administration isolée de quétiapine ; néanmoins, on observait un effet plus important 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 microsomal) a induit une forte augmentation 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'arrêt de l'administration de l'inducteur enzymatique. Il est important que tout changement apporté au traitement par inducteur soit graduel et qu'il soit, si nécessaire, remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. valproate de sodium) (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée de manière significative par l'administration concomitante d'antidépresseurs tels que l'imipramine (un inhibiteur connu de la CYP 2D6) ou la fluoxétine (un inhibiteur connu de la CYP 3A4 et de la CYP 2D6).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifiée par

l'administration concomitante de deux antipsychotiques, la rispéridone et l'halopéridol. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine induisait une augmentation d'environ 70 % de la clairance de la quétiapine.

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

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

Dans une étude randomisée, d'une durée de 6 semaines, comparant le lithium et la quétiapine à libération prolongée à un placebo et la quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, les investigateurs ont relevé une plus forte incidence d'événements liés aux symptômes extrapyramidaux (en particulier, des tremblements), de somnolence et de prise de poids dans le groupe lithium que dans le groupe placebo (voir rubrique 4.1).

En cas d'administration concomitante, les pharmacocinétiques du valproate de sodium et de la quétiapine ne se modifiaient pas de manière cliniquement significative. Une étude rétrospective d'enfants et d'adolescents ayant reçu du valproate, de la quétiapine, ou les deux, a révélé une incidence accrue de leucopénie et de neutropénie dans le groupe sous traitement combiné par rapport aux groupes sous monothérapie.

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

La prudence est de rigueur lorsque l'on utilise la quétiapine en même temps que des médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique ou un allongement de l'intervalle QT.

De faux résultats positifs ont été rapportés dans le cas d'épreuves immunoenzymatiques pour la méthadone et les antidépresseurs tricycliques chez les patients sous quétiapine. En cas de doute, la confirmation des résultats d'épreuves immunoenzymatiques par une technique chromatographique appropriée est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Le nombre modéré de données publiées issues de grossesses exposées (à savoir entre 300 et 1 000 grossesses), y compris les rapports individuels et quelques études observationnelles, ne suggèrent pas de risque accru de malformations dû au traitement. Néanmoins, l'ensemble des données disponibles ne permet pas de tirer de conclusions définitives. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, la quétiapine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices justifient les risques potentiels.

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris la quétiapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de réactions indésirables y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage de gravité et de durée variables pendant l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été signalés. Les nouveau-nés doivent donc être surveillés attentivement.

Allaitement

Au vu des données très limitées issues des rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait humain maternel, l'excrétion de quétiapine à des doses thérapeutiques semble incohérente. En l'absence de données solides, il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement par quétiapine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets de la quétiapine sur la fertilité humaine n'ont pas été évalués. Des effets liés aux taux élevés de prolactine ont été observés chez les rats, mais ces derniers n'ont pas de pertinence directe pour l'homme (voir rubrique 5.3).

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

En raison de ses effets primaires sur le système nerveux central, la quétiapine peut interférer avec la réalisation d'activités nécessitant une vigilance mentale. Il faut donc conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule et de ne pas utiliser de machine, tant qu'on ignore leur sensibilité individuelle au médicament.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables des médicaments (EIM) les plus fréquemment ($\geq 10\%$) rapportés avec la quétiapine sont une somnolence, des étourdissements, des céphalées, une sécheresse buccale, des symptômes de sevrage, des élévations des triglycérides sériques, des élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), des baisses du cholestérol HDL, une prise de poids, une baisse de l'hémoglobine et des symptômes extrapyramidaux.

L'incidence des EIM associés à la thérapie par quétiapine est mentionnée 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 au traitement par quétiapine

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon les conventions suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Baisse de l'hémoglobine ²²	Leucopénie ^{1, 28} , numération réduite des neutrophiles, augmentation des éosinophiles ²⁷	Neutropénie ¹ , thrombocytopénie, anémie, baisse de la numération plaquettaire ¹³	Agranulocytose ²⁶		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions allergiques cutanées)		Réaction anaphylactique ⁵	

Résumé des caractéristiques du produit

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , baisses des T ₄ totales ²⁴ , baisses des T ₄ libres ²⁴ , baisses des T ₃ totales ²⁴ , hausses de la TSH ²⁴	Baisses des T ₃ libres ²⁴ , hypothyroïdie ²¹		Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Élévations du taux de triglycérides sériques ^{10,30} Élévations du cholestérol total (principalement cholestérol LDL) ^{11,30} Diminution du cholestérol HDL ^{17,30} Prise de poids ^{8,30}	Augmentation de l'appétit, augmentation de la glycémie jusqu'à l'hyperglycémie ^{6,30}	Hyponatrémie ¹⁹ , Diabète sucré ^{1,5} Exacerbation d'un diabète préexistant	Syndrome métabolique ²⁹		
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idéation et comportement suicidaires ²⁰		Somnambulisme et réactions associées telles que somnolence et troubles alimentaires liés au sommeil		
<i>Affections du système nerveux</i>	Étourdissements ^{4, 16} , somnolence ^{2,16} , céphalées, symptômes extrapyramidaux ^{1, 21}	Dysarthrie	Crises convulsives ¹ , Syndrome des jambes sans repos, Dyskinésie tardive ^{1, 5} , Syncope ^{4,16} , état confusionnel			
<i>Affections oculaires</i>		Vision trouble				
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , Palpitations ²³	Allongement de l'intervalle QT ^{1, 12, 18} Bradycardie ³²			Cardiomyopathie, Myocardite
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolie veineuse ¹		AVC ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Sécheresse buccale	Constipation, dyspepsie, vomissements ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancréatite ¹ , Occlusion intestinale/Illéus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Élévations de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique ³ . Élévations des taux de gamma-GT ³	Élévations de l'aspartate aminotransférase (AST) sérique ³	Ictère ⁵ , Hépatite		

Résumé des caractéristiques du produit

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angioœdème ⁵ , Syndrome de Stevens-Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, Érythème polymorphe, Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), Vasculite 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 néonatal ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement des seins, troubles menstruels		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (d'arrêt) ^{1,9}	Asthénie légère, œdème périphérique, irritabilité, pyrexie		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		
<i>Investigations</i>				Élévations des taux sanguins de créatine phosphokinase ¹		

1. Voir rubrique 4.4.
2. De la somnolence peut se produire, habituellement pendant les deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement avec la poursuite de l'administration de quétiapine.
3. Des augmentations asymptomatiques (passage du taux normal à > 3X ULN à tout moment) des taux des transaminases sériques (ALT, AST) ou de gamma-GT ont été observées chez quelques patients auxquels on administrait de la quétiapine. Ces élévations étaient généralement réversibles lors de la poursuite du traitement par

- quétiapine.
4. Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques dotés d'une activité bloquante α_1 -adrénergique, la quétiapine peut souvent provoquer une hypotension orthostatique, associée à des vertiges, de la tachycardie et, chez certains patients, à une syncope, en particulier pendant la période initiale de titration de la dose (voir rubrique 4.4).
 5. Le calcul des fréquences de ces EIM ne se base que sur les données récoltées après la commercialisation du médicament.
 6. Une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou une glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) au moins en une occasion.
 7. Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine par rapport au placebo n'a été observée que dans les études cliniques consacrées à la dépression bipolaire.
 8. Sur la base d'une augmentation supérieure à 7 % du poids corporel par rapport à la mesure initiale. Chez les adultes, cela se produit surtout pendant les premières semaines de traitement.
 9. Les symptômes de sevrage suivants ont été observés très fréquemment dans les études cliniques aiguës contre placebo, en monothérapie, qui ont évalué les symptômes de sevrage: insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, vertiges et irritabilité. L'incidence de ces réactions a significativement diminué 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) en au moins une occasion.
 11. Au moins un épisode de cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans). Une augmentation du cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a été très fréquemment observé. La modification moyenne observée chez les patients présentant cette augmentation était de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
 12. Voir texte ci-dessous.
 13. Au moins un épisode de plaquettes $\leq 100 \times 10^9 /l$.
 14. Sur la base de la notification dans le cadre des essais cliniques d'une augmentation de la créatine phosphokinase (effet indésirable) 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 l'homme ; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) chez la femme, à un moment quelconque.
 16. Peut provoquer des chutes.
 17. Cholestérol HDL : < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez l'homme ; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez la femme, à un moment quelconque.
 18. Incidence des patients présentant un déplacement de QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec, avec une augmentation ≥ 30 msec. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo menés avec la quétiapine, la modification moyenne et l'incidence des patients qui ont un déplacement d'un niveau cliniquement significatif sont similaires pour la quétiapine et le placebo.
 19. Passage de > 132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l en au moins une occasion.
 20. Des cas d'idéation et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant la thérapie par quétiapine ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
 21. Voir rubrique 5.1
 22. Une baisse de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes est survenue en au moins une occasion chez 11 % des patients sous quétiapine dans tous les essais, y compris les extensions ouvertes. Chez ces patients, la baisse maximale moyenne de l'hémoglobine à tout moment était -1,50 g/dl.
 23. Ces rapports ont souvent été établis dans un contexte de tachycardie, étourdissements, hypotension orthostatique et/ou pathologie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

24. Sur base du passage d'un niveau de référence normal à une valeur potentiellement cliniquement significative à tout moment après la date d'inclusion dans tous les essais. Les changements des T4 totales, T4 libres, T3 totales et T3 libres sont définies comme $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) et les changements de TSH sont > 5 mUI/l à tout moment.
25. Sur base de la fréquence accrue de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).
26. Passages des neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ à la date d'inclusion à $<0,5 \times 10^9/l$ à tout moment pendant le traitement et sur la base de patients souffrant de neutropénie sévère ($<0,5 \times 10^9/l$) et d'une infection pendant toutes les études cliniques sur la quétiapine (voir rubrique 4.4).
27. Sur base du passage d'un niveau de référence normal à une valeur potentiellement cliniquement significative à tout moment après la date d'inclusion dans tous les essais. Les changements des éosinophiles sont définis comme $>1 \times 10^9$ cellules/l à tout moment.
28. Sur base du passage d'un niveau de référence normal à une valeur potentiellement cliniquement significative à tout moment après la date d'inclusion dans tous les essais. Les changements des globules blancs sont définis comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/l à tout moment.
29. Sur base des signalements d'effets indésirables relatifs à un syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques portant sur la quétiapine.
30. Chez certains patients, l'aggravation de plusieurs des facteurs métaboliques (poids, glycémie et lipides) a été observée lors d'études cliniques (voir rubrique 4.4).
31. Voir rubrique 4.6.
32. Peut survenir au moment ou aux alentours de l'instauration du traitement et peut être associée à une hypotension et/ou une syncope. Fréquence basée sur les notifications de bradycardie et d'événements liés dans toutes les études cliniques avec la quétiapine.
33. Sur la base d'une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de quétiapine.

Des cas d'allongement du QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicée, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointe ont été signalés lors de l'utilisation de neuroleptiques et sont considérés comme des effets de classe.

Population pédiatrique

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

Tableau 2 : Effets indésirables associés à un traitement par quétiapine, survenant à une fréquence supérieure chez les enfants et les adolescents que chez les adultes ou non identifiés dans la population adulte

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon les conventions suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Élévations de la prolactine ¹	
<i>Affections 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>	Élévations de la tension artérielle ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Irritabilité ³

1. Taux de prolactine (patients < 18 ans) : >20 µg/l (>869,56 pmol/l) chez l'homme ; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) chez la femme, à tout moment. Moins de 1 % des patients ont présenté une augmentation du taux de prolactine supérieure à 100 µg/l.
2. Sur la base des déplacements au-dessus des seuils cliniquement significatifs (adaptés d'après les critères des National Institutes of Health) ou des augmentations >20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou >10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à tout moment, dans deux études aiguës (3 à 6 semaines) contrôlées par placebo, menées chez des enfants et des adolescents.
3. Remarque : la fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais peut être associée à des répercussions cliniques différentes chez les enfants et les adolescents, par rapport aux adultes.
4. Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et les symptômes rapportés correspondaient à 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.

Un surdosage pourrait entraîner allongement de l'intervalle QT, convulsions, état de mal épileptique, rhabdomyolyse, dépression respiratoire, rétention urinaire, confusion, delirium et/ou agitation, coma et décès.

Les patients qui présentent une pathologie cardiovasculaire préexistante sévère peuvent

présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4 Hypotension orthostatique).

Gestion du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas de signes sévères, envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments, et il est recommandé de suivre des 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.

Sur la base de la littérature publiée, les patients souffrant de delirium et d'agitation et présentant un syndrome anticholinergique manifeste peuvent être traités par 1 à 2 mg de physostigmine (sous surveillance ECG continue). Cette prise en charge n'est pas conseillée en traitement standard en raison du potentiel effet négatif de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée en l'absence d'anomalies à l'ECG. Ne pas utiliser la physostigmine en cas de troubles du rythme, d'un quelconque degré de bloc cardiaque ou d'un élargissement du complexe QRS.

Alors que la prévention de l'absorption en cas de surdosage n'a pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'empoisonnement grave et, si possible, réalisé dans l'heure de l'ingestion. Envisager l'administration de charbon actif.

En cas de surdosage de quétiapine, traiter l'hypotension réfractaire par des mesures appropriées telles que l'injection de liquides par voie intraveineuse et/ou des agents sympathomimétiques. Éviter l'épinéphrine et la dopamine, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage induit par la quétiapine.

Poursuivre une surveillance médicale étroite jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système nerveux. Psycholeptiques.; diazépines, oxazépines et thiazépines.

Code ATC: N05A H04

Mécanisme d'action

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT₂) et les récepteurs D₁ et D₂ de la dopamine. On pense que c'est cette combinaison d'antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ que pour les récepteurs D₂, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à induire des effets indésirables extrapyramidaux (EIEP) par rapport aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine ne présentent pas d'affinité appréciable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité élevée pour les récepteurs histaminergiques et alpha-1-adrénrgiques, et une affinité modérée pour les récepteurs alpha-₂-adrénrgiques. Par ailleurs, la quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à élevée pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du NET et l'action agoniste partielle au niveau des sites 5HT_{1A} exercées par la

norquétiapine pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine en tant qu'antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques

La quétiapine est active au cours des tests évaluant l'activité antipsychotique, tels que l'évitement conditionné. Lors 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 typiques 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 nigrostriés. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine présente une tendance minimale à induire une dystonie chez les singes capucins déjà sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité et sécurité clinique

Schizophrénie

Dans trois études cliniques contrôlées par placebo, réalisées chez des patients atteints de schizophrénie avec des doses variables de quétiapine, il n'y avait pas de différences concernant l'incidence des SEP ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques, entre les groupes de traitement quétiapine et placebo. Une étude contrôlée par placebo évaluant des doses fixes de quétiapine, dans un intervalle de 75 à 750 mg/jour, n'a pas relevé de preuve d'une quelconque augmentation des SEP ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. L'efficacité à long terme de la quétiapine à libération immédiate dans la prévention des récurrences de schizophrénie n'a pas été vérifiée dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle. Dans les études ouvertes menées chez des patients schizophrènes, la quétiapine maintenait efficacement l'amélioration clinique pendant la poursuite du traitement chez des patients ayant montré une réponse initiale au traitement, ce qui suggère une certaine efficacité à long terme.

Trouble bipolaire

Au cours de quatre études cliniques contrôlées par placebo, évaluant l'administration de doses de quétiapine allant jusqu'à 800 mg/jour pour le traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères, dont deux en monothérapie et deux en association avec le lithium ou le divalproex, on n'a observé aucune différence concernant l'incidence des SEP ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques, entre les groupes de traitement quétiapine et placebo.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine a démontré une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes maniaques aux semaines 3 et 12, et ce dans deux études en monothérapie.

Il n'y a pas de données issues d'études à long terme permettant de démontrer l'efficacité de la quétiapine dans la prévention d'épisodes maniaques ou dépressifs ultérieurs. Les données sur la quétiapine en association avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères aux semaines 3 et 6 sont limitées ; toutefois, le traitement associé était bien toléré. Les données ont montré un effet additif à la semaine 3. Une deuxième étude n'a pas démontré d'effet additif à la semaine 6.

Chez les patients répondant au traitement, la dose médiane de quétiapine utilisée en

moyenne lors de la dernière semaine était d'environ 600 mg/jour et près de 85 % des patients répondeurs recevaient une dose comprise entre 400 et 800 mg/jour.

Dans 4 études cliniques, d'une durée de 8 semaines, menées chez des patients présentant des épisodes dépressifs modérés à sévères dans le cadre d'un trouble bipolaire I ou II, la quétiapine à libération immédiate aux doses de 300 mg et 600 mg était significativement supérieure au placebo pour les critères d'évaluation pertinents : amélioration moyenne du score MADRS et réponse définie comme une amélioration d'au moins 50 % du score MADRS total par rapport au score initial. Il n'y avait pas de différence au niveau de l'ampleur de l'effet entre les patients recevant 300 mg de quétiapine à libération immédiate et les patients recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de poursuite de deux de ces études, il a été démontré que le traitement au long cours de patients qui avaient répondu à 300 mg ou 600 mg de quétiapine à libération immédiate était efficace par rapport au placebo pour ce qui concerne les symptômes dépressifs, mais pas pour les symptômes maniaques.

Dans deux études de prévention des récurrences qui ont évalué la quétiapine combinée à des stabilisateurs de l'humeur chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, la combinaison à la quétiapine s'est avérée supérieure aux stabilisateurs de l'humeur administrés en monothérapie en termes d'augmentation du délai jusqu'à la récurrence de tout événement thymique (maniaque, mixte ou dépressif). La quétiapine était administrée deux fois par jour pour une dose totale de 400 à 800 mg par jour en traitement combiné au lithium ou au valproate.

Dans une étude randomisée d'une durée de 6 semaines, comparant l'association lithium-quétiapine à libération prolongée à l'association placebo-quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, la différence au niveau du score YMRS moyen entre le groupe lithium et le groupe placebo était de 2,8 points, tandis que la différence au niveau du pourcentage de répondeurs (la réponse étant définie comme une amélioration de 50% du score YMRS par rapport au score initial) était de 11% (79% dans le groupe lithium vs 68% dans le groupe placebo).

Dans une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention des récurrences chez des patients présentant des épisodes thymiques maniaques, dépressifs ou mixtes, la quétiapine était supérieure au placebo en termes d'augmentation du délai jusqu'à la récurrence de tout événement thymique (maniaque, mixte ou dépressif) chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I. Le nombre de patients développant un quelconque événement thymique était respectivement de 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe lithium. Chez les patients qui répondaient à la quétiapine, lorsque l'on comparait la poursuite du traitement par la quétiapine avec le passage au lithium, les résultats indiquaient que le passage au lithium ne semblait pas associé à une augmentation du délai jusqu'à la récurrence d'un événement thymique.

Les études cliniques ont démontré l'efficacité de la quétiapine sur la schizophrénie et la manie lorsqu'elle est administrée deux fois par jour, bien que la quétiapine ait une demi-vie pharmacocinétique de 7 heures environ. Ce constat est renforcé par les données issues d'une étude en TEP (tomographie par émission de positons), qui a identifié que l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ est maintenue jusqu'à 12 heures après l'administration de quétiapine. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

Sécurité clinique

Dans les études cliniques à court terme contre placebo dans la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était similaire à celle observée avec le placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8,0 % pour le placebo ; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo). Une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux a été relevée chez les patients traités par quétiapine que chez ceux mis sous placebo lors d'études cliniques à court terme contre placebo dans le trouble dépressif majeur (TDM) et la dépression bipolaire. Dans les études à court terme contre placebo dans la dépression bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine, contre 3,8 % pour le placebo. Dans les études cliniques en monothérapie à court terme contre placebo dans le TDM, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine à libération prolongée et de 3,2 % pour le placebo. Dans une étude en monothérapie à court terme contre placebo chez des patients âgés souffrant de TDM, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % pour la quétiapine à libération prolongée et de 2,3 % pour le placebo. Que ce soit dans la dépression bipolaire ou dans le TDM, l'incidence des effets indésirables individuels (p. ex. acathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédait pas 4 % dans aucun des groupes.

Dans les études cliniques à court terme (entre 3 et 8 semaines) contre placebo utilisant une dose fixe (de 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 journalière de 50 mg à 1,4 kg pour la dose journalière de 600 mg (la prise de poids étant inférieure dans le groupe recevant 800 mg par jour), alors qu'elle était de 0,2 kg chez les patients sous placebo. Le pourcentage de patients traités par quétiapine ayant pris ≥ 7 % de poids corporel variait de 5,3 % pour la dose journalière de 50 mg à 15,5 % pour la dose journalière de 400 mg (les pourcentages étant inférieurs dans les groupes recevant 600 et 800 mg par jour), contre 3,7 % parmi les patients sous placebo.

Une étude randomisée d'une durée de 6 semaines, comparant l'association lithium-quétiapine à libération prolongée à l'association placebo-quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë a indiqué que l'association de quétiapine à libération prolongée et de lithium induit plus d'effets indésirables (63% vs 48% pour l'association avec le placebo). Les résultats de sécurité ont montré une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux, signalés chez 16,8% des patients sous l'association avec le lithium et 6,6% des patients sous l'association avec le placebo, la majorité de ces symptômes se présentant sous la forme de tremblements, rapportés chez 15,6% des patients sous l'association avec le lithium et 4,9% des patients sous l'association avec le placebo. L'incidence de la somnolence était supérieure sous l'association lithium-quétiapine à libération prolongée (12,7%) que sous l'association placebo-quétiapine à libération prolongée (5,5%). Qui plus est, un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association lithium-quétiapine à libération prolongée (8,0%) avait pris du poids (≥ 7 %) à la fin du traitement par rapport aux patients du bras placebo-quétiapine à libération prolongée (4,7%).

Les études de prévention des récives à long terme comportaient une période ouverte (allant de 4 à 36 semaines) durant laquelle les patients étaient traités par quétiapine, suivie d'une période d'attente randomisée durant laquelle les patients étaient randomisés vers la quétiapine ou le placebo. Chez les patients randomisés vers la quétiapine, la prise de poids moyenne durant la période 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 aux valeurs initiales de la phase ouverte. Chez les patients randomisés vers le placebo, la prise de poids moyenne durant la période ouverte était de 2,39 kg et, à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 0,89 kg par rapport aux valeurs initiales de la phase

ouverte.

Dans les études contre placebo menées chez des patients âgés souffrant de psychose liée à la démence, l'incidence d'effets indésirables cérébrovasculaires pour 100 années-patients n'était pas plus élevée parmi les patients traités par quétiapine que chez ceux sous placebo.

Dans toutes les études en monothérapie à court terme contre placebo chez des patients dont le nombre initial de neutrophiles était $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins une survenue d'un passage à un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ a été de 1,9 % chez les patients traités par quétiapine contre 1,3 % chez les patients traités par placebo. L'incidence des passages de $> 0,5$ à $< 1,0 \times 10^9/l$ était identique (0,2 %) chez les patients traités par quétiapine et chez les patients sous placebo. Dans toutes les études cliniques (contre placebo, ouvertes, avec comparateur actif) chez les patients ayant un nombre initial de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins une survenue d'un passage à un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ a été de 2,9% et celle à $< 0,5 \times 10^9/l$ a été de 0,21 % chez les patients traités par quétiapine.

Le traitement par la quétiapine était associé à des diminutions liées à la dose des taux d'hormones thyroïdiennes. Les incidences de modifications de la TSH étaient de 3,2 % pour la quétiapine contre 2,7 % pour le placebo. Dans ces études, l'incidence des modifications réciproques potentiellement dotées d'une signification clinique des taux de T_3 ou de T_4 et de TSH était rare et les modifications observées au niveau des taux d'hormones thyroïdiennes n'étaient pas associées à une hypothyroïdie caractérisée par des symptômes cliniques.

La diminution de la T_4 totale et libre était à son maximum dans les six premières semaines du traitement par la quétiapine, aucune diminution supplémentaire n'intervenant durant le traitement à long terme. Dans environ 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine était associé à une inversion des effets sur la T_4 totale et libre, quelle que soit la durée du traitement.

Cataractes/opacifications du cristallin

Dans une étude clinique visant à évaluer le potentiel cataractogène de la quétiapine (200-800 mg/jour) en comparaison avec la rispéridone (2-8 mg/jour) chez des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'opacité du cristallin n'était pas plus élevé dans le groupe quétiapine (4 %) que dans le groupe rispéridone (10 %) parmi les patients comptabilisant une exposition d'au moins 21 mois.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

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

Dans l'étude sur la manie, la différence, selon la méthode des MC, de la modification moyenne par rapport aux valeurs initiales du score YMRS total (substance active moins placebo) était de -5,21 pour la quétiapine 400 mg/jour et de -6,56 pour la quétiapine

600 mg/jour. Les taux de répondeurs (amélioration ≥ 50 % sur l'échelle YMRS) étaient de 64 % pour la quétiapine 400 mg/jour, de 58 % pour la posologie de 600 mg/jour et de 37 % pour le groupe placebo.

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

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

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

Sécurité clinique

Dans les études cliniques à court terme décrites ci-dessus, menées avec la quétiapine chez des patients pédiatriques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux dans le bras sous traitement actif et dans le bras sous placebo était respectivement de 12,9 % et 5,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, de 3,6 % et 1,1 % dans l'étude sur la manie dans le cadre du trouble bipolaire, et de 1,1 % et 0 % dans l'étude sur la dépression dans le cadre du trouble bipolaire. L'incidence d'une prise de poids ≥ 7 % par rapport au poids corporel initial dans le bras sous traitement actif et dans le bras sous placebo était respectivement de 17 % et 2,5 % dans l'étude sur la schizophrénie et dans l'étude sur la manie dans le cadre du trouble bipolaire, et de 13,7 % et 6,8 % dans l'étude sur la dépression dans le cadre du trouble bipolaire. L'incidence des événements suicidaires dans le bras sous traitement actif et dans le bras sous placebo était respectivement de 1,4 % et 1,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, de 1,0 % et 0 % dans l'étude sur la manie dans le cadre du trouble bipolaire, et de 1,1 % et 0 % dans l'étude sur la dépression dans le cadre du trouble bipolaire. Dans une phase allongée de suivi post-traitement de l'étude sur la dépression dans le cadre du trouble bipolaire, on a relevé deux événements suicidaires supplémentaires chez deux patients ; l'un de ces patients était sous quétiapine au moment de l'événement.

Sécurité à long terme

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée et largement métabolisée. La prise de nourriture n'influence pas de manière significative la biodisponibilité de la quétiapine.

Les concentrations molaires maximales à l'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, se montent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la norquétiapine est linéaire dans la plage posologique approuvée.

Distribution

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

Biotransformation

La quétiapine est largement 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 est principalement formée et éliminée par l'intermédiaire du CYP 3A4.

Environ 73 % de la radioactivité s'élimine dans les urines et 21 % dans les selles.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) se sont avérés être de faibles inhibiteurs des activités du cytochrome humain P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 *in vitro*. Une inhibition *in vitro* du CYP ne s'observe qu'à des concentrations environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme pour un éventail de doses comprises entre 300 et 800 mg/jour. Au vu de ces résultats obtenus *in vitro*, il est peu vraisemblable que l'administration concomitante de quétiapine et d'autres médicaments induise une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament dépendant du cytochrome P450. Les études réalisées chez l'animal ont révélé que la quétiapine peut induire les enzymes du cytochrome P450. Néanmoins, au cours d'une étude d'interactions spécifique 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. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique humain actif, la norquétiapine, excrétée dans l'urine est inférieure à 5 %.

Populations particulières

Sexe

La cinétique de la quétiapine n'est pas différente chez les hommes et chez 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 des adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine se réduisait d'environ 25 % chez des

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 diminue d'environ 25 % chez les personnes ayant une insuffisance hépatique connue (cirrhose alcoolique stable). Vu que la quétiapine est largement 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 recueillies chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents recevant un traitement stable à base de 400 mg de quétiapine deux fois par jour. À l'état d'équilibre, les taux plasmatiques de la substance mère (la quétiapine), normalisés en fonction de la dose, observés chez les enfants et les adolescents (10 à 17 ans) étaient généralement similaires à ceux relevés chez les adultes, bien que la C_{max} observée chez les enfants se situe dans les valeurs supérieures de la fourchette observée chez les adultes. L'ASC et la C_{max} observées pour le métabolite actif (la norquétiapine) étaient supérieures chez les enfants (10-12 ans) et chez les adolescents (13-17 ans), par rapport aux adultes, de respectivement environ 62 % et 49 % pour le premier groupe et de 28 % et 14 % pour le second groupe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une série d'études de génotoxicité réalisées en milieu in vitro et in vivo n'a démontré aucun signe de génotoxicité.

Chez des animaux de laboratoire, lors d'une exposition à un niveau cliniquement pertinent, on a observé les anomalies suivantes qui n'ont pas encore été confirmées à ce jour dans des études cliniques à long terme :

Chez le rat, on a observé une pigmentation de la glande thyroïde; chez le singe 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; et chez le chien, on a observé une opacité cornéenne et de la cataracte. (Pour les cataractes/opacifications du cristallin, voir rubrique 5.1)

Dans une étude de toxicité sur les embryons et les fœtus de lapins, l'incidence de courbures de carpes/tarses chez les fœtus était augmentée. Cet effet s'est produit en présence d'effets manifestes sur la mère, comme une prise de poids réduite. Ces effets étaient apparents à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement supérieurs aux niveaux observés chez les êtres humains recevant la dose thérapeutique maximale. La pertinence de cette observation pour l'être humain n'est pas connue.

Dans une étude de fertilité menée sur des rats, une réduction marginale de la fertilité des mâles et des grossesses nerveuses, un dioestrus persistant, un allongement de l'intervalle précoïtal et une diminution des taux de grossesses ont été observés. Ces effets sont liés à une élévation des taux de prolactine et n'ont pas de pertinence directe pour l'être humain compte tenu des différences entre les espèces au niveau du contrôle hormonal de la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

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

Enrobage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)

Les comprimés de 25 mg contiennent également :

Macrogol 400
Oxyde de fer rouge (E172)

Les comprimés de 100 mg contiennent également :

Macrogol 6000
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc

Les comprimés de 200 mg et de 300 mg contiennent également :

Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVdC Aluminium.

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés par emballage.
comprimés à 25 mg (uniquement) : plaquette perforée unidose de 6x1 comprimés par boîte
comprimés à 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg (uniquement) : plaquette perforée unidose de 60x1 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Flacons en PEHD muni d'un bouchon en PP

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 comprimés par flacon.

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

Viartis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Quetiapine Viartis 25 mg comprimés pelliculés: BE394782 (plaquette).
Quetiapine Viartis 25 mg comprimés pelliculés: BE394791 (flacon).
Quetiapine Viartis 100 mg comprimés pelliculés: BE394807 (plaquette).
Quetiapine Viartis 100 mg comprimés pelliculés: BE394816 (flacon).
Quetiapine Viartis 200 mg comprimés pelliculés: BE394825 (plaquette).
Quetiapine Viartis 200 mg comprimés pelliculés: BE394834 (flacon).
Quetiapine Viartis 300 mg comprimés pelliculés: BE394843 (plaquette).
Quetiapine Viartis 300 mg comprimés pelliculés: BE394852 (flacon).

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

Date de première autorisation : 30/06/2011
Date de dernier renouvellement : 09/04/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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