

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quetiapin Sandoz 25 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de quétiapine (sous forme de fumarate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 16,05 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 25 mg:

Comprimés pelliculés de couleur saumon, arrondis (diamètre: environ 6,0 mm)

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Quetiapin Sandoz est indiqué pour:

- le traitement de la schizophrénie
- le traitement du trouble bipolaire:
  - pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères en cas de trouble bipolaire
  - pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs en cas de trouble bipolaire
  - pour la prévention d'une récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients ayant un trouble bipolaire, qui ont précédemment répondu au traitement par quétiapine.

#### 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 dose adaptée à leur affection.

##### Adultes

*Pour le traitement de la schizophrénie:*

Pour le traitement de la schizophrénie, Quetiapine Sandoz doit être administré deux fois par jour. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement est de 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4).

A partir du 4<sup>ème</sup> jour, la dose doit être titrée jusqu'à atteindre la plage de dose habituellement efficace de 300 à 450 mg par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient, la dose peut être ajustée dans les limites de 150 à 750 mg par jour.

*Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères en cas de trouble bipolaire:*

Pour le traitement des épisodes maniaques associés à un trouble bipolaire, Quetiapine Sandoz doit être administré deux fois par jour. La dose totale journalière pendant les quatre premiers jours de traitement est de 100 mg (jour 1), 200 mg (jour 2), 300 mg (jour 3) et 400 mg (jour 4). Des ajustements ultérieurs de la dose jusqu'à 800 mg par jour au 6<sup>ème</sup> jour doivent se faire par paliers ne dépassant pas 200 mg par jour.

La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient, dans les limites de 200 à 800 mg par jour. La dose efficace habituelle est comprise entre 400 et 800 mg par jour.

*Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire:*

Quetiapin Sandoz doit être administré une fois par jour au coucher. La dose journalière totale pendant les quatre premiers jours de traitement est de 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose journalière recommandée est de 300 mg.

Les études cliniques n'ont pas révélé de bénéfice supplémentaire 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.

Toute dose supérieure à 300 mg doit être instaurée par un médecin expérimenté 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.

*Pour la prévention d'une récurrence en cas de trouble bipolaire:*

Pour la prévention d'une récurrence d'épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs en cas de trouble bipolaire, les patients ayant répondu à la quetiapine pour le traitement aigu d'un trouble bipolaire doivent poursuivre la thérapie à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, et varie entre 300 et 800 mg par jour, à administrer en deux prises par jour. Il est important d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour le traitement d'entretien.

Personnes âgées

Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, Quetiapin Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, en particulier pendant la période initiale d'administration. La vitesse de titration de la dose peut devoir être plus lente et la dose thérapeutique journalière plus faible que chez les patients plus jeunes, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient. La clairance plasmatique moyenne de la quetiapine a été réduite de 30 à 50% chez les sujets âgés par rapport aux patients 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.

Insuffisance rénale

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

La quetiapine est largement métabolisée par le foie. Dès lors, la quetiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'une altération connue de la fonction hépatique, en particulier pendant la période initiale d'administration. Les patients présentant une altération connue de la fonction hépatique doivent recevoir une dose initiale de 25 mg par jour. La dose doit être augmentée quotidiennement par paliers de 25 à 50 mg par jour jusqu'à atteindre la dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient.

Population pédiatrique

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

### Remarque

Pour les doses non réalisables/faisables avec ces médicaments, il existe d'autres produits contenant de la quétiapine qui présentent des dosages plus élevés.

### **Mode d'administration**

Quetiapin Sandoz peut être administré avec ou sans aliments.

### **4.3 Contre-indications**

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antimycotiques 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**

Comme la quétiapine a plusieurs indications, son profil de sécurité doit être pris en considération en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose administrée.

#### Population pédiatrique

La quétiapine n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les essais cliniques sur la quétiapine ont montré qu'outre son profil de sécurité connu et identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables survenaient à fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou pouvaient avoir des implications différentes pour les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité); un effet indésirable non constaté lors des études précédentes chez l'adulte a été observé (augmentation de la tension artérielle). Des modifications du bilan de la fonction thyroïdienne ont également été rapportées chez les enfants et les adolescents.

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

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

#### Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

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

De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause des facteurs de risque connus pour la maladie traitée.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles la quétiapine est prescrite peuvent aussi être associées à un risque accru d'événements liés au suicide. En outre, ces affections peuvent être des

comorbidités associées aux épisodes dépressifs majeurs. Par conséquent, lorsqu'on traite des patients présentant d'autres troubles psychiatriques, il faut prendre les mêmes précautions que lorsqu'on traite des patients atteints d'épisodes dépressifs majeurs.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux manifestant un niveau significatif d'idéation suicidaire avant de commencer le traitement sont connus comme présentant 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 contre placebo de médicaments antidépresseurs, menées chez des patients adultes présentant des troubles psychiatriques, a révélé une augmentation du risque de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier des patients à haut risque, doit accompagner un traitement médicamenteux, plus spécialement en début de traitement et après des modifications de la posologie. Les patients (et leurs soignants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire, ainsi que les changements de comportement inhabituels, et de demander immédiatement l'avis d'un médecin si ces symptômes se présentent.

Dans les études cliniques à plus court terme contre placebo menées chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs en cas de trouble bipolaire, on a observé une augmentation du risque d'événements liés au suicide chez les patients adultes jeunes (moins de 25 ans) qui étaient traités par quétiapine par rapport à ceux qui recevaient un placebo (respectivement 3,0% et 0%). Une étude de population rétrospective sur la quétiapine utilisée dans le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré un risque accru d'automutilation et de suicide chez les patients âgés entre 25 et 64 ans sans antécédents d'automutilation, lors de l'utilisation de la quétiapine avec d'autres antidépresseurs.

#### Risque métabolique

Etant donné le risque d'aggravation de leur profil métabolique, notamment des variations du poids, du glucose sanguin (voir hyperglycémie) et des lipides, observé au cours des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients doivent être évalués au moment de l'initiation du traitement et les variations de ces paramètres doivent être régulièrement contrôlées au cours du traitement. L'aggravation de ces paramètres doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

#### Symptômes extrapyramidaux

Dans les études cliniques contre placebo chez les patients adultes, la quétiapine a été associée à une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux (SEP) par rapport au placebo administré chez les patients pour des épisodes dépressifs majeurs d'un trouble bipolaire (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de quétiapine a été associée au développement d'une acathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou pénible et par la nécessité de bouger, souvent accompagnée d'une incapacité à rester tranquillement assis ou debout. Le risque que cela se produise est à son maximum pendant les quelques premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose peut s'avérer préjudiciable.

#### Dyskinésie tardive

S'il apparaît des signes ou des symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par quétiapine doivent être envisagés. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir 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, la somnolence a

habituellement débuté dans les 3 premiers jours de traitement et a surtout été d'intensité légère à modérée. Les patients 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 été associé à une hypotension orthostatique et à des étourdissements (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période initiale de titration de la dose. Cela pourrait augmenter la survenue de lésion accidentelle (chute), en particulier dans la population âgée. Dès lors, il faut conseiller aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire connue, de maladie cérébrovasculaire ou d'autres affections prédisposant à l'hypotension. Une réduction de la dose ou une titration plus progressive doivent être envisagées si une hypotension orthostatique se produit, en particulier chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

#### Syndrome d'apnées du sommeil

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

#### Crises convulsives

Dans les études cliniques contrôlées, il n'y a pas eu de différence d'incidence des convulsions chez les patients traités par quétiapine ou placebo. Aucune donnée n'est disponible concernant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des antécédents de trouble convulsif. Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsqu'on traite des patients présentant des antécédents de crises convulsives (voir section 4.8).

#### Syndrome malin des neuroleptiques

Un syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques y compris par quétiapine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques incluent hyperthermie, altération de l'état mental, rigidité musculaire, instabilité autonome et augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, la quétiapine doit être arrêtée et un traitement médical approprié doit être administré.

#### 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'y avait pas de relation dose-réponse apparente. Pendant l'expérience acquise après la commercialisation, quelques cas ont été mortels. D'éventuels facteurs de risque pour la neutropénie incluent la préexistence d'un faible nombre de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, quelques cas sont survenus chez des patients sans facteur de risque préexistant. 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 des patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en l'absence de facteurs prédisposant évidents et doit être prise en charge de façon appropriée sur le plan clinique.

Il doit être conseillé aux patients de déclarer immédiatement l'apparition de signes/symptômes cohérents avec une agranulocytose ou une infection (par exemple, fièvre, faiblesse, léthargie ou mal de

gorge) à tout moment pendant le traitement par quétiapine. La numération des GB et la numération absolue des neutrophiles (NAN) de ces patients doivent être effectuées rapidement, en particulier en l'absence de facteurs prédisposant.

#### Effets anticholinergiques (muscariniques)

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

La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'obstruction intestinale ou de troubles associés, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé. (Voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 et 4.9).

#### Interactions

Voir rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques tel que la carbamazépine ou la phénytoïne diminue substantiellement les taux plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. Chez les patients qui reçoivent un inducteur des enzymes hépatiques, l'instauration d'un traitement par quétiapine ne se fera que si le médecin considère que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur enzymatique hépatique. Il est important que toute modification apportée à l'inducteur soit progressive et, si nécessaire, qu'il soit remplacé par un médicament non inducteur (par ex., du valproate sodique).

#### 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 rubriques 4.8 et 5.1).

#### Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou le développement ou l'exacerbation d'un diabète s'accompagnant parfois d'une acidocétose ou d'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 surveillé.

#### Lipides

Des augmentations des triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total et une diminution des taux de cholestérol HDL ont été observées dans les études cliniques sur la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements des taux de lipides doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée.

#### Allongement de l'intervalle QT

Lors des essais cliniques et lors d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT absolu. Lors de la période après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme 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. La prudence est également de rigueur lorsque l'on prescrit de la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou en même temps que des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

#### Myocardiopathie et myocardite

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

#### Réactions cutanées sévères

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

#### Sevrage

Des symptômes de sevrage aigus tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements 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).

#### Patients âgés atteints de psychose liée à la démence

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

Dans des essais randomisés contre placebo portant sur une population atteinte de démence, on a observé avec certains antipsychotiques atypiques un quasi-triplement du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires. Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse d'antipsychotiques atypiques a révélé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent plus de risque de décès que les 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 diverses causes qui étaient conformes aux prévisions faites pour cette population.

#### Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson / de parkinsonisme

Une étude de population rétrospective sur la quétiapine utilisée dans le traitement de patients avec un TDM a montré un risque accru de décès pendant l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cette association n'était pas présente quand les patients atteints de la maladie de Parkinson ont été retirés de l'analyse. Des précautions doivent être prises si la quétiapine est prescrite à des patients âgés atteints de la maladie de Parkinson.

### Dysphagie

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

### Constipation et obstruction intestinale

La constipation représente un facteur de risque pour l'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez des patients ayant un risque élevé d'obstruction intestinale, notamment ceux qui reçoivent plusieurs médicaments concomitants diminuant la motilité intestinale et/ou ne signalant pas des symptômes de constipation. Les patients souffrant d'occlusion intestinale/iléus doivent être surveillés de près et recevoir si nécessaire les soins d'urgence.

### Thrombo-embolies veineuses (TEV)

Des cas de thrombo-embolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Puisque les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques acquis pour les thrombo-embolies veineuses, tous les facteurs de risque pour les thrombo-embolies veineuses doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place.

### Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée dans les études cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les cas rapportés après la commercialisation, bien que tous les cas n'aient pas été affectés par des facteurs de risque parasites, de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à une pancréatite, tels que triglycérides élevés (voir rubrique 4.4), calculs biliaires et consommation d'alcool.

### Informations complémentaires

Les données relatives à la combinaison de la quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées; néanmoins, le traitement combiné a été bien toléré (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 3<sup>ème</sup> semaine.

### Mauvaise utilisation et utilisation abusive

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

### Quetiapin Sandoz contient du sodium

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

### Quetiapin Sandoz contient du lactose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

## **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.

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

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la



quétiapine médié par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de quétiapine (à la dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, a induit une augmentation de 5 à 8 fois de l'AUC de la quétiapine. Sur cette base, l'utilisation concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs de la CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant un traitement par la quétiapine.

Dans une étude à doses multiples menée chez des patients afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée avant et pendant un traitement par carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques bien connu), l'administration concomitante de carbamazépine a significativement augmenté la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance a réduit l'exposition systémique à la quétiapine (telle que mesurée par l'AUC) jusqu'à 13% en moyenne pendant l'exposition lors d'administration de quétiapine seule; cependant, un effet plus marqué a été observé chez certains patients. En conséquence de cette interaction, des taux plasmatiques plus faibles peuvent se produire, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur d'enzymes microsomiales) a induit une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450%. Chez les patients qui reçoivent un inducteur des enzymes hépatiques, l'instauration d'un traitement par quétiapine ne se fera que si le médecin considère que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que toute modification apportée à l'inducteur soit progressive et, si nécessaire, qu'il soit remplacé par un médicament non inducteur (par ex., du valproate sodique) (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'administration concomitante de quétiapine et de thioridazine a induit une augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 70%.

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.

Lors d'une étude randomisée sur 6 semaines avec lithium et quétiapine à libération prolongée versus placebo et quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, une incidence supérieure d'événements d'origine extrapyramidale (tremblement en particulier), de somnolence, et de prise de poids a été observée dans le groupe avec lithium par rapport au groupe avec placebo (voir rubrique 5.1).

La pharmacocinétique du valproate sodique et de la quétiapine n'a pas été modifiée de manière cliniquement significative lors de co-administration. Une étude rétrospective menée chez des enfants et des adolescents qui ont reçu du valproate, de la quétiapine ou les deux, a révélé une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe recevant la combinaison que dans les groupes traités par 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 QTc.

Des cas de résultats faux positifs ont été rapportés au cours de procédures de dosage immunoenzymatique 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*

La quantité modérée de données publiées sur les grossesses exposées (c.-à-d. entre 300 et 1 000 grossesses), notamment des rapports individuels et quelques études observationnelles ne suggèrent aucune augmentation du risque de malformation due au traitement. Cependant, sur la base de toutes les données disponibles, une conclusion claire ne peut être tirée. 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*

On a observé des symptômes de sevrage chez des nouveau-nés après des grossesses au cours desquelles on a utilisé de la quétiapine. Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris la quétiapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Il y a eu des rapports d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être soigneusement surveillés.

##### Allaitement

Selon les données très limitées provenant des rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel, l'excrétion de quétiapine à des doses thérapeutiques semble ne pas être conséquente. En raison de l'absence de données solides, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec la quétiapine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

##### Fertilité

Les effets de la quétiapine sur la fertilité humaine n'ont pas été évalués. Des effets liés à des taux de prolactine élevés ont été observés chez les rats, même si ceux-ci ne sont pas directement pertinents pour l'homme (voir rubrique 5.3).

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

En raison de ses effets primaires sur le système nerveux central, la quétiapine peut interférer avec les activités qui nécessitent de la vigilance mentale. Par conséquent, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas utiliser de machine aussi longtemps que leur sensibilité individuelle à ce propos n'est pas connue.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Liste tabulaire des effets indésirables

Les incidences des effets indésirables associés au traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau ci-dessous (tableau 1), conformément au format recommandé par le Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

**Tableau 1: EI associés au traitement par quétiapine**

Les estimations de fréquence suivantes sont utilisées lorsqu'on évalue les effets indésirables:

<i>Très fréquent:</i>	(≥1/10)
<i>Fréquent:</i>	(≥1/100 à <1/10)
<i>Peu fréquent:</i>	(≥1/1 000 à <1/100)
<i>Rare:</i>	(≥1/10 000 à <1/1 000)
<i>Très rare:</i>	(<1/10 000)
<i>Fréquence indéterminée:</i>	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Effets indésirables (EI) par classe de systèmes d'organes et par fréquence		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	EI
Affections hématologiques et du système lymphatique	<b>Très fréquent</b>	diminution de l'hémoglobine <sup>22</sup>
	<b>Fréquent</b>	leucopénie <sup>1,28</sup> , diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre d'éosinophiles <sup>27</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	neutropénie <sup>1</sup> , thrombocytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes <sup>13</sup>
	<b>Rare</b>	agranulocytose <sup>26</sup>
Affections du système immunitaire	<b>Peu fréquent</b>	hypersensibilité (y compris des réactions cutanées allergiques)
	<b>Très rare</b>	réaction anaphylactique <sup>5</sup>
Affections endocriniennes	<b>Fréquent</b>	hyperprolactinémie <sup>15</sup> , diminutions de la T <sub>4</sub> totale <sup>24</sup> , diminutions de la T <sub>4</sub> libre <sup>24</sup> , diminutions de la T <sub>3</sub> totale <sup>24</sup> , augmentations de la TSH <sup>24</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	diminutions de la T <sub>3</sub> libre <sup>24</sup> , hypothyroïdie <sup>21</sup>
	<b>Très rare</b>	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<b>Très fréquent</b>	augmentations des taux sériques de triglycérides <sup>10,30</sup> , augmentations du cholestérol total (surtout du LDL-cholestérol) <sup>11,30</sup> , diminutions du HDL-cholestérol <sup>17,30</sup> , prise de poids <sup>8,30</sup>
	<b>Fréquent</b>	augmentation de l'appétit, augmentation de la glycémie jusqu'à des niveaux hyperglycémiques <sup>6, 30</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	hyponatrémie <sup>19</sup> , diabète sucré <sup>1,5</sup> , exacerbation d'un diabète préexistant
	<b>Rare</b>	syndrome métabolique <sup>29</sup>
Affections psychiatriques	<b>Fréquent</b>	rêves anormaux et cauchemars, idéation suicidaire et comportement suicidaire <sup>20</sup>
	<b>Rare</b>	somnambulisme et réactions associées telles que parler pendant le sommeil et trouble alimentaire lié au sommeil
Affections du système nerveux	<b>Très fréquent</b>	vertiges <sup>4, 16</sup> , somnolence <sup>2, 16</sup> , céphalées, symptômes extrapyramidaux <sup>1, 21</sup>
	<b>Fréquent</b>	dysarthrie
	<b>Peu fréquent</b>	convulsions <sup>1</sup> , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4, 16</sup> , état confusionnel
Affections oculaires	<b>Fréquent</b>	vision trouble
Affections cardiaques	<b>Fréquent</b>	tachycardie <sup>4</sup> , palpitations <sup>23</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	allongement de l'intervalle QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradycardie <sup>32</sup>
	<b>Fréquence indéterminée</b>	Cardiomyopathie, myocardite
Affections vasculaires	<b>Fréquent</b>	hypotension orthostatique <sup>4, 16</sup>
	<b>Rare</b>	thromboembolie veineuse <sup>1</sup>
	<b>Fréquence indéterminée</b>	accident vasculaire cérébral <sup>33</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<b>Fréquent</b>	dyspnée <sup>23</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	rhinite
Affections gastro-intestinales	<b>Très fréquent</b>	bouche sèche
	<b>Fréquent</b>	constipation, dyspepsie, vomissements <sup>25</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	dysphagie <sup>7</sup>
	<b>Rare</b>	pancréatite <sup>1</sup> , obstruction intestinale/iléus
Affections hépatobiliaires	<b>Fréquent</b>	augmentation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) <sup>3</sup> , augmentation des taux de gamma-GT <sup>3</sup>
	<b>Peu fréquent</b>	augmentation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) <sup>3</sup>
	<b>Rare</b>	jaunisse <sup>5</sup> , hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<b>Très rare</b>	œdème angioneurotique <sup>5</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>
	<b>Fréquence</b>	nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, pustulose

	<b>indéterminée</b>	exanthématique aiguë généralisée (AGEP), Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), <u>vascularite cutanée</u>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<b>Très rare</b>	rhabdomyolyse
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>Peu fréquent</b>	rétenion urinaire
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal <sup>31</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<b>Peu fréquent</b>	dysfonction sexuelle
	<b>Rare</b>	priapisme, galactorrhée, gonflement des seins, troubles menstruels
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>Très fréquent</b>	symptômes de sevrage (arrêt du traitement) <sup>1,9</sup>
	<b>Fréquent</b>	asthénie légère, œdème périphérique, irritabilité, pyrexie
	<b>Rare</b>	syndrome malin des neuroleptiques <sup>1</sup> , hypothermie
<b>Investigations</b>	<b>Rare</b>	élévation du taux de créatine phosphokinase sanguine <sup>14</sup>

- (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 de la normale à > 3 x LSN à un moment donné) des taux des transaminases sériques (ALT, AST) ou de gamma-GT ont été observées chez quelques patients auxquels on administrait de la quétiapine. Ces augmentations ont habituellement été réversibles avec la poursuite du traitement.
- (4) Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques dotés d'une activité bloquante alpha1-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 de la fréquence de ces réactions médicamenteuses indésirables a été basé uniquement sur des données obtenues après la commercialisation.
- (6) Une glycémie à jeun  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) ou une glycémie non à jeun  $\geq 200$  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 base d'une augmentation >à 7% du poids corporel par rapport à la ligne de base. 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  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patients  $\geq 18$  ans) ou  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis.
- (11) Cholestérol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patients  $\geq 18$  ans) ou  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis. Une augmentation du cholestérol LDL  $\geq$  de 30 mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen par patients qui ont eu cette augmentation était de 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Voir texte ci-dessous.
- (13) Plaquettes  $\leq 100 \times 10^9$  /l au moins à un moment précis.
- (14) Sur base des rapports d'effets indésirables notifiés dans les études cliniques, l'augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
- (15) Les niveaux de prolactine (patients > 18 ans): >20  $\mu$ g/l (>869,56 pmol/l) chez les hommes  $\square$  >30  $\mu$ g/l (>1304,34 pmol/l) chez les femmes, à tout moment.
- (16) Peut conduire à des chutes.
- (17) Cholestérol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez les hommes  $\square$  < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez les femmes à tout moment.
- (18) Incidence des patients qui ont un déplacement de QTc de < 450 msec à  $\geq 450$  msec avec une augmentation  $\geq 30$  msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont un déplacement d'un niveau significativement clinique est similaire entre la quétiapine et le placebo.
- (19) Passage de > 132 mmol/l à  $\leq 132$  mmol/l à au moins un moment.
- (20) Des cas d'idéation suicidaire et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par quétiapine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- (21) Voir rubrique 5.1
- (22) Diminutions de l'hémoglobine à  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, à  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11 % des patients traités par quétiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études sur le mode ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale de l'hémoglobine a été de -1,50 g/dl à n'importe quel moment.

- (23) Ces rapports ont souvent été faits dans le cadre d'une tachycardie, d'étourdissements, d'une hypotension orthostatique et/ou d'une maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
- (24) Sur la base de changements entre une valeur initiale normale et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après le début de l'étude dans toutes les études. Les changements de la T<sub>4</sub> totale, de la T<sub>4</sub> libre, de la T<sub>3</sub> totale et de la T<sub>3</sub> libre sont définis comme < 0,8 x LIN (pmol/l), et le changement de la TSH, comme > 5 mUI/l à tout moment.
- (25) Sur la base du taux accru de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).
- (26) Selon une variation du taux de neutrophiles de ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l en référence à <0,5 x 10<sup>9</sup>/l à tout moment au cours du traitement, et selon les patients atteints de neutropénie sévère (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) et d'une infection au cours de l'ensemble des essais cliniques sur la quétiapine (voir rubrique 4.4).
- (27) Sur la base de passages d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après le début de l'étude dans toutes les études. Les modifications des éosinophiles sont définies comme > 1 x 10<sup>9</sup> cellules/litre à n'importe quel moment.
- (28) Sur la base de passages d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après le début de l'étude dans toutes les études. Les modifications des leucocytes sont définies comme ≤ 3 x 10<sup>9</sup> cellules/litre à n'importe quel moment.
- (29) D'après des rapports d'effets indésirables de syndrome métabolique issus de toutes les études cliniques réalisées avec la quétiapine.
- (30) Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques que sont le poids, la glycémie et les lipides a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 4.4).
- (31) Voir rubrique 4.6.
- (32) Peut se produire au début du traitement ou près du début du traitement et peut s'accompagner d'une hypotension et/ou d'une syncope. La fréquence se base sur des rapports d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associés dans toutes les études cliniques réalisées avec la quétiapine.
- (33) D'après une étude épidémiologique rétrospective non randomisée

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

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

### Population pédiatrique

Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes doivent être considérés chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant (tableau 2) récapitule les effets indésirables qui surviennent dans une catégorie de fréquence plus élevée chez les enfants ou adolescents (10-17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables non identifiés dans la population adulte.

### Tableau 2: EI associés au traitement par quétiapine survenant plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, ou non identifiés dans la population adulte.

Les estimations de fréquence suivantes sont utilisées lorsqu'on évalue les effets indésirables:

<i>Très fréquent:</i>	(≥1/10)
<i>Fréquent:</i>	(≥1/100 à <1/10)
<i>Peu fréquent:</i>	(≥1/1 000 à <1/100)
<i>Rare:</i>	(≥1/10 000 à <1/1 000)
<i>Très rare:</i>	(<1/10 000)
<i>Fréquence indéterminée:</i>	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Effets indésirables (EI) par classe de systèmes d'organes et par fréquence		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	EI
Affections endocriniennes	Très fréquent	élévations du taux de prolactine <sup>1</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent	symptômes extrapyramidaux <sup>3,4</sup>  syncope
Affections vasculaires	Très fréquent	élévations de la tension artérielle <sup>2</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	rhinite

<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>Très fréquent</b>	vomissements
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>Fréquent</b>	irritabilité <sup>3</sup>

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

D'une manière générale, les signes et les symptômes rapportés résultaient d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, c'est-à-dire somnolence et sédation, tachycardie, hypotension et effets anticholinergiques.

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

### Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique à la quétiapine. En cas de signes sévères, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments; des procédures de soins intensifs sont recommandées, notamment l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, monitorer et soutenir le système cardiovasculaire.

Selon la documentation publique, les patients atteints de délire, agitation et d'un syndrome anticholinergique clair peuvent être traités avec de la physostigmine, à 1 à 2 mg (sous surveillance ECG continue). Ceci n'est pas recommandé comme 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 ECG. Ne pas utiliser la physostigmine en cas de dysrythmies, tout degré de bloc cardiaque ou d'élargissement du complexe QRS.

Bien qu'on n'ait pas évalué la prévention de l'absorption en cas de surdosage, un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'intoxication sévère et il est à réaliser dans l'heure suivant l'ingestion, si possible. On peut envisager l'administration de charbon activé.

Dans les cas de surdosage avec la quétiapine, une hypotension réfractaire doit être traitée avec les mesures appropriées telles que liquides intraveineux et/ou agents sympathicomimétiques. L'épinéphrine et la dopamine doivent être évitées, parce que la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension dans le cadre du blocage alpha induit par la quétiapine.

Une surveillance médicale étroite et un monitoring du patient doivent être assurés jusqu'à ce qu'il se

rétablitse.

## 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 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 (5HT<sub>2</sub>) et les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> de la dopamine. On pense que c'est cette combinaison d'antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT<sub>2</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub>, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à induire des effets indésirables extrapyramidaux (EIEP) par comparaison aux antipsychotiques typiques.

La quétiapine et la norquétiapine n'ont pas d'affinité appréciable pour les récepteurs de la benzodiazépine mais une haute affinité pour les récepteurs histaminergiques et adénergiques alpha 1 et une affinité modérée pour les récepteurs adrénergiques alpha 2. La quétiapine a également une affinité faible à inexistante pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à importante pour plusieurs récepteurs muscariniques, qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition de NET et l'action partiellement agoniste pour les sites 5HT<sub>1A</sub> par la norquétiapine peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine en tant qu'antidépresseur.

#### Effets pharmacodynamiques

La quétiapine est active dans les tests de l'activité antipsychotique tels que l'évitement conditionné. Elle bloque également l'action des agonistes dopaminergiques, mesurée sur le plan comportemental ou électro-physiologique, et elle augmente les taux des métabolites de la dopamine, un index neurochimique du blocage des récepteurs D<sub>2</sub>.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux (SEP), la quétiapine se distingue des antipsychotiques standards et possède un profil atypique. Elle n'induit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> après administration chronique. La quétiapine n'engendre qu'une faible catalepsie aux doses qui bloquent efficacement les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Après administration chronique, la quétiapine présente une sélectivité à l'égard du système limbique en induisant un blocage de la dépolarisation des neurones mésolimbiques contenant de la dopamine mais pas des neurones nigrostriataux. Après administration aiguë et chronique, la quétiapine présente un risque minime d'induire une dystonie chez les singes Cebus sensibilisés ou non par halopéridol (voir rubrique 4.8).

#### Efficacité clinique

##### *Schizophrénie*

Dans trois études cliniques contre placebo menées chez des patients atteints de schizophrénie, avec des doses variables de quétiapine, il n'y a pas eu de différences entre les groupes quétiapine et placebo en ce qui concerne l'incidence des SEP ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. Une étude contre placebo évaluant des doses fixes de quétiapine comprises entre 75 et 750 mg/jour n'a révélé aucun signe d'augmentation des SEP ni de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. L'efficacité à long terme de la quétiapine à libération immédiate en prévention des récurrences de schizophrénie n'a pas été vérifiée dans des études cliniques à l'insu. Dans des études ouvertes portant sur des patients atteints de schizophrénie, la quétiapine s'est révélée efficace pour maintenir l'amélioration clinique pendant la poursuite du traitement chez les patients qui avaient présenté une réponse initiale au traitement, ce qui suggérait une certaine efficacité à long terme.

### *Trouble bipolaire*

Dans quatre études cliniques contre placebo évaluant des doses de quétiapine allant jusqu'à 800 mg/jour dans le traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères (deux études en monothérapie et deux avec une combinaison au lithium ou au divalproex), il n'y a pas eu de différences entre les groupes de traitement quétiapine et placebo en ce qui concerne l'incidence des SEP ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine a présenté une efficacité supérieure à celle du placebo en ce qui concerne la réduction des symptômes maniaques après 3 et 12 semaines dans deux études en monothérapie. On ne dispose pas de données d'études à long terme démontrant l'efficacité de la quétiapine dans la prévention des épisodes successifs de manie ou de dépression. Les données relatives à la combinaison de la quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères après 3 et 6 semaines sont limitées; néanmoins, le traitement combiné a été bien toléré. Les données ont révélé un effet additif à la 3<sup>ème</sup> semaine. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6<sup>ème</sup> semaine.

La dose médiane de quétiapine utilisée en moyenne à la dernière semaine chez les sujets répondeurs a été d'environ 600 mg/jour et près de 85% des 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, des doses de 300 et 600 mg de quétiapine à libération immédiate se sont avérées significativement supérieures à un placebo en ce qui concerne les mesures de résultat pertinentes: amélioration moyenne à la MADRS et en ce qui concerne la réponse définie comme étant une amélioration d'au moins 50% du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de différence d'importance de l'effet entre les patients qui ont reçu 300 mg de quétiapine à libération immédiate et ceux qui en ont reçu 600 mg.

Dans la phase de poursuite du traitement de deux de ces études, on a démontré qu'un traitement prolongé des patients qui répondaient à 300 ou 600 mg de quétiapine à libération immédiate était efficace par rapport à un traitement par placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs, mais pas en ce qui concerne 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 thymiques mixtes, 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 a été administrée deux fois par jour pour une dose totale de 400 à 800 mg par jour en traitement combiné au lithium ou au valproate.

Lors d'une étude randomisée sur 6 semaines avec lithium et quétiapine à libération prolongée versus placebo et quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, la différence d'amélioration moyenne du score YMRS entre le groupe avec lithium et le groupe avec placebo était de 2,8 points, soit une différence de 11% en pourcentage de répondants (la réponse étant définie comme une amélioration de 50% du score YMRS par rapport au départ; 79% dans le groupe avec lithium vs. 68% dans le groupe avec placebo).

Lors d'une étude à long-terme (traitement de plus de 2 ans) évaluant la prévention de la récurrence chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, la quétiapine était supérieure au placebo en ce qui concerne l'augmentation du temps de récurrence des événements d'humeurs (maniaques, mixtes ou dépressifs), chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire I. Le nombre de patients avec un événement d'humeur était de, respectivement, 91 (22,5%) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5%) dans le groupe placebo et 95 (26,1%) dans le groupe traité avec du lithium. Si l'on compare un traitement continu avec la quétiapine à un passage au lithium chez les patients qui répondent à la quétiapine, les résultats indiquent qu'un passage à un traitement par le lithium ne



semble pas associé avec une augmentation du temps de récurrence d'un événement d'humeur.

Des essais cliniques ont démontré que la quétiapine est efficace dans la manie et la schizophrénie quand elle est administrée deux fois par jour, bien que sa demi-vie pharmacocinétique soit d'environ 7 heures. Ce résultat est étayé par les données d'une étude utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP) qui a établi que, pour la quétiapine, la durée d'occupation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub> peut aller jusqu'à 12 heures. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

### Sécurité clinique

Dans des études cliniques contre placebo à court terme menées dans la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux a été similaire à celle enregistrée 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). Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été observés chez les patients traités par quétiapine que chez ceux traités par placebo dans des études cliniques à court terme contre placebo dans le trouble dépressif majeur (TDM) et la dépression bipolaire. Dans des études contre placebo à court terme menées dans la dépression bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux a été de 8,9% pour la quétiapine et de 3,8% pour le placebo. Dans des études cliniques à court terme contre placebo menées en monothérapie dans le trouble dépressif majeur, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux a été de 5,4% pour la quétiapine à libération prolongée et de 3,2% pour le placebo. Dans une étude clinique à court terme contre placebo menée chez des patients âgés atteints de trouble dépressif majeur, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux a été de 9,0% pour la quétiapine à libération prolongée et de 2,3% pour le placebo. Dans la dépression bipolaire et le TDM, l'incidence des effets indésirables individuels (tels qu'acathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'a pas dépassé 4% dans chacun des groupes de traitement.

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

Une étude randomisée sur 6 semaines avec lithium et quétiapine à libération prolongée versus placebo et quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes souffrant de manie aiguë a indiqué que l'association de la quétiapine à libération prolongée et du lithium entraînait davantage d'effets indésirables (63% versus 48% dans le groupe quétiapine à libération prolongée avec placebo). Les résultats de l'analyse de sécurité ont montré une incidence supérieure des symptômes extrapyramidaux, signalés chez 16,8% des patients dans le groupe avec lithium et chez 6,6% des patients dans le groupe avec placebo. Il s'agissait principalement de tremblements, constatés parmi 15,6% des patients dans le groupe avec lithium et 4,9% dans le groupe avec placebo. L'incidence de la somnolence était plus élevée dans le groupe quétiapine à libération prolongée avec lithium (12,7%) que dans le groupe quétiapine à libération prolongée avec placebo (5,5%). Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients traités dans le groupe avec lithium (8,0%) a présenté une prise de poids ( $\geq 7\%$ ) à la fin du traitement par rapport aux patients du groupe avec placebo (4,7%).

Des études de plus long terme portant sur la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (allant de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par quétiapine, suivie d'une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine, soit un placebo. Pour les patients randomisés à la quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte a été de 2,56 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne a été de 3,22 kg par rapport à la valeur initiale de la phase ouverte. Pour les patients randomisés au placebo, la prise de poids moyenne pendant la période ouverte a été de 2,39 kg, et à la semaine 48 de

la période randomisée, la prise de poids moyenne a été de 0,89 kg par rapport à la valeur initiale de la phase ouverte.

Dans des études cliniques contre placebo menées chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence, l'incidence des effets indésirables cérébrovasculaires pour 100 années-patients n'a pas été supérieure chez les patients traités par quétiapine à ce qu'elle était chez les patients traités par placebo.

Dans toutes les études en monothérapie à court terme contre placebo menées chez des patients présentant un nombre initial de neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , l'incidence d'au moins une survenue d'une modification des neutrophiles à  $< 1,5 \times 10^9/l$  a été de 1,9% chez les patients traités par quétiapine contre 1,5% chez les patients traités par placebo. L'incidence des passages à  $> 0,5$  à  $< 1 \times 10^9/l$  a été la même (0,2%) chez les patients traités par quétiapine et chez ceux traités par placebo. Dans toutes les études cliniques (contre placebo, en ouvert, avec comparateur actif) réalisées chez des patients présentant un nombre initial de neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , l'incidence d'au moins une survenue d'une modification des neutrophiles à  $< 1,5 \times 10^9/l$  a été de 2,9% et celle d'une modification à  $< 0,5 \times 10^9/l$  a été de 0,21% chez les patients traités par quétiapine.

Le traitement par quétiapine a été associé à des augmentations liées à la dose des taux des hormones thyroïdiennes. Les incidences des modifications de la TSH ont été de 3,2% pour la quétiapine contre 2,7% pour le placebo. La fréquence des modifications réciproques, potentiellement cliniquement significatives, de  $T_3$  ou  $T_4$  et de la TSH a été rare dans ces études, et les modifications observées des taux d'hormone thyroïdienne n'étaient pas associées à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique.

La réduction de la  $T_4$  totale et de la  $T_4$  libre a été maximale dans les six premières semaines de traitement par quétiapine, sans réduction ultérieure pendant le traitement à long terme. Dans pratiquement 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par quétiapine a été associé à une inversion de ces effets sur la  $T_4$  totale et la  $T_4$  libre, indépendamment de la durée du traitement.

#### *Cataractes/opacités du cristallin*

Dans une étude clinique destinée à évaluer le potentiel cataractogène de la quétiapine (200 à 800 mg/jour) par rapport à la rispéridone (2 à 8 mg/jour) chez des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients présentant une augmentation du degré d'opacité du cristallin n'a pas été plus élevé dans le groupe quétiapine (4%) que dans le groupe rispéridone (10%) pour les patients comptant au moins 21 mois d'exposition.

#### Population pédiatrique

##### *Efficacité clinique*

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

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

Lors d'une étude en schizophrénie, la différence moyenne de score sur l'échelle PANSS par rapport à la ligne de base (actif après déduction du placebo) était de - 8,16 pour la quétiapine 400 mg/jour et -

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

Dans un troisième essai de monothérapie contrôlée contre placebo à court terme avec quétiapine à libération prolongée chez les enfants et adolescents (10-17 ans) atteints de dépression bipolaire, l'efficacité n'a pas été démontrée.

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

#### *Sécurité clinique*

Dans les essais pédiatriques à court terme avec quétiapine décrits ci-dessus, les taux de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif vs placebo étaient de 12,9% vs 5,3% dans l'essai sur la schizophrénie, 3,6% vs 1,1% dans l'essai sur la manie bipolaire et 1,1% vs 0% dans l'essai sur la dépression bipolaire. Les taux de prise de poids  $\geq 7\%$  du poids corporel de départ dans le bras actif vs placebo étaient de 17% vs 2,5% dans les essais sur la schizophrénie et la manie bipolaire et de 13,7% vs 6,8% dans l'essai sur la dépression bipolaire. Les taux d'événements liés au suicide dans le bras actif vs placebo étaient de 1,4% vs 1,3% dans l'essai sur la schizophrénie, 1,0% vs 0% dans l'essai sur la manie bipolaire et 1,1% vs 0% dans l'essai sur la dépression bipolaire. Au cours de la prolongation d'une phase de suivi post-traitement de l'essai sur la dépression bipolaire, deux événements supplémentaires liés au suicide ont eu lieu chez deux patients; l'un de ces patients était sous quétiapine au moment de l'événement.

#### *Sécurité à long terme*

L'extension, en mode ouverte de l'étude (open-label) sur une période de 26 semaines (n= 380 patients), avec des doses variables de quétiapine de 400-800 mg/jour, des études en phases aiguës, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, de plus, une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8). En ce qui concerne la prise de poids, si on l'ajuste par rapport à la croissance normale sur le long terme, une augmentation d'au moins 0,5 point de l'écart-type de l'indice de masse corporelle par rapport au départ a été utilisée comme mesure d'une modification clinique significative; 18,3% des patients traités par quétiapine pendant au moins 26 semaines ont satisfait ce critère.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La quétiapine est bien absorbée et largement métabolisée après administration orale. Sa biodisponibilité n'est pas significativement affectée par son administration avec des aliments. 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

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

### Biotransformation

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, la substance-mère représentant moins de 5% du matériel inchangé lié au médicament dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine radiomarquée. Des investigations *in vitro* ont établi que la CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine médié par le cytochrome P450. La norquétiapine est

principalement formée et éliminée par l'intermédiaire de la CYP3A4.

Environ 73% de la radioactivité sont excrétés dans l'urine et 21% dans les fèces.

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. Sur la base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition médicamenteuse cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament médié par le cytochrome P450. Il ressort d'études animales que la quétiapine peut induire les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, dans une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques, on n'a pas trouvé d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après 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.

##### *Personnes âgées*

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

##### *Insuffisance rénale*

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine a été réduite d'environ 25% chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mais les valeurs de clairance individuelles se situent dans les limites observées chez les sujets normaux.

##### *Insuffisance hépatique*

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25% chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique connue (cirrhose alcoolique stable). Comme la quétiapine est largement métabolisée par le foie, on doit s'attendre à des taux plasmatiques élevés dans la population atteinte d'insuffisance hépatique. Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires chez ces patients (voir rubrique 4.2).

##### *Population pédiatrique*

Des données pharmacocinétiques ont été échantillonnées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec 400 mg de quétiapine 2 fois par jour. À l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la C<sub>max</sub> chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'AUC et la C<sub>max</sub> pour le métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus grands, respectivement d'approximativement 62% et 49% chez les enfants (10-12 ans) et respectivement de 28% et 14% chez les adolescents (13-17 ans), par comparaison avec les adultes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas eu de signes de génotoxicité dans une série d'études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. 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 un dépôt de pigment dans la thyroïde; chez le singe *Cynomolgus*, on a enregistré une hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, une diminution des taux plasmatiques de T<sub>3</sub>, une diminution du taux d'hémoglobine ainsi que du nombre de globules rouges et de globules blancs; chez le chien, on a constaté une opacité cornéenne et des cataractes. (Pour les cataractes/opacités du cristallin, voir rubrique 5.1.)

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Hydrogénophosphate calcique dihydraté

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Povidone (K 29/32)

Silice colloïdale hydratée

Glycolate d'amidon sodique, type A

*Enrobage du comprimé:*

Hypromellose

Lactose monohydraté

Macrogol 4000

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

Durée de conservation après première ouverture du flacon :

6 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans une plaquette en PVC/PVDC/Alu ou une plaquette en PVC/PE/PVDC/Alu contenue dans une boîte en carton, ou conditionnés dans un flacon en PEHD fermé par un bouchon à vis en PP avec un dessicatif.

### **Comprimés pelliculés de 25 mg :**

Présentations :

Plaquette : 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [plaquette de doses unitaires perforée] ou 120 comprimés pelliculés

Flacon : 50, 60, 100, 250 ou 500 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

25 mg: BE356571 – BE356587

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

Date de première autorisation: 21/12/2009

Date de renouvellement de l'autorisation: 27/03/2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

07/2023