

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quetiapin Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

Quetiapin Sandoz 200 mg comprimés pelliculés

Quetiapin Sandoz 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 21,7 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé 43,4 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé 65,2 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 100 mg :

Comprimés pelliculés jaunes, ronds (environ 8,8 mm de diamètre), comportant une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en quatre doses égales.

Comprimés pelliculés de 200 mg :

Comprimés pelliculés blancs, ronds (environ 11,5 mm de diamètre), comportant une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en quatre doses égales.

Comprimés pelliculés de 300 mg :

Comprimés pelliculés blancs, ovales (environ 18 mm de long et 8,8 mm de large), comportant une barre de cassure sur deux faces.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Quetiapin Sandoz est indiqué:

- pour le traitement de la schizophrénie
- pour 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 quotidienne totale 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).

À partir du jour 4, la dose sera augmentée jusqu'à obtenir la posologie efficace habituelle, comprise entre 300 et 450 mg par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient, la dose peut être ajustée dans une fourchette comprise entre 150 et 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 quotidienne totale 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). Les augmentations posologiques suivantes, jusqu'à 800 mg par jour au jour 6, doivent s'effectuer par paliers ne dépassant pas 200 mg par jour.

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

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

Quetiapine Sandoz doit être administré une fois par jour au coucher. La dose quotidienne 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 quotidienne recommandée est de 300 mg.

Dans les essais cliniques, aucun bénéfice supplémentaire n'a été mis en évidence 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. Des doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par des médecins expérimentés dans le traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients qui présenteraient des problèmes de tolérance, les essais cliniques ont montré qu'il est possible d'envisager de réduire la dose jusqu'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 quétiapine 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 avec les autres antipsychotiques, Quetiapine Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, en particulier durant la période d'administration initiale. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, il est possible que l'on doive augmenter la posologie plus lentement et utiliser une dose thérapeutique quotidienne plus faible que chez les patients plus jeunes. La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était 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 les patients de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Par conséquent, la quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique avérée, en particulier durant la période d'administration initiale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique avérée, le traitement doit être instauré à 25 mg par jour. La dose doit être augmentée chaque jour par paliers de 25 à 50 mg, jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, selon la réponse clinique et 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 qui ne peuvent être réalisées avec ces médicaments, d'autres médicaments contenant des dosages plus faibles de quétiapine sont disponibles.

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 agents antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 le trouble bipolaire est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements suicidaires). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne survienne au cours des premières semaines du traitement, voire plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à l'obtention d'une telle amélioration. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des stades précoces de guérison.

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 essais cliniques contrôlés par placebo chez les patients adultes, la quétiapine a été associée à une augmentation de l'incidence de symptômes extrapyramidaux 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 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

En cas de survenue de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, il convient d'envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par quétiapine. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même 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 que la sédation (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques portant sur le traitement des patients atteints de dépression bipolaire, ces symptômes apparaissaient généralement au cours des 3 premiers jours de traitement et étaient dans la plupart des cas d'intensité légère à modérée. Les patients présentant une somnolence d'intensité sévère peuvent avoir besoin de consulter leur médecin plus fréquemment pendant une période d'au moins 2 semaines à partir de l'apparition de la somnolence, ou jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent, et il faudra éventuellement envisager d'arrêter le traitement.

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 atteints d'une affection cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale avérée ou d'autres pathologies prédisposant à l'hypotension. Si une hypotension orthostatique survient, il faut envisager de réduire la dose ou de l'augmenter de façon plus progressive, en particulier chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'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.

Convulsions

Dans les essais cliniques contrôlés, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'incidence des convulsions entre les patients traités par quétiapine et ceux traités par 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 de mise lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

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

Neutropénie sévère et agranulocytose

Des cas de neutropénie sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $<0,5 \times 10^9/l$) ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques menés avec la quétiapine. La plupart des cas de neutropénie sévère sont survenus dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement par quétiapine. Aucune relation évidente avec la dose n'a été relevée. Durant l'expérience postérieure à la mise sur le marché, quelques cas ont été mortels.

Les facteurs de risque éventuels pour la neutropénie incluent une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de neutropénie médicamenteuse. Cependant, quelques cas sont survenus chez des patients sans facteur de risque préexistant. Le traitement par quétiapine doit être arrêté chez les patients présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles $<1,0 \times 10^9/l$. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'infection, et une surveillance du nombre de polynucléaires neutrophiles doit être assurée (jusqu'à ce que ce nombre dépasse $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

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

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez 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

Une élévation des triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total et une diminution des taux de cholestérol HDL a été observée dans les essais cliniques menés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les changements lipidiques doivent être pris en charge selon les besoins cliniques.

Allongement de l'intervalle QT

Dans le cadre des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à une augmentation persistante des intervalles QT absolus. 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 mise lorsque la quétiapine est prescrite aux patients souffrant d'une affection cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle 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

Des cas de myocardiopathie et de myocardite ont été déclarés lors des essais cliniques et pendant 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 indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), y compris le Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une Nécrolyse Epidermique Toxique (NET), une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (AGEP), un Erythème Polymorphe (EM) et une Réaction Médicamenteuse avec Eosinophilie 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

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

Personnes âgées atteintes d'une psychose associée à une démence

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

Dans des essais randomisés contrôlés par placebo incluant une population atteinte de démence, le risque d'événements indésirables vasculaires cérébraux était multiplié par 3 environ avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme à l'origine de ce risque accru n'est pas connu. On ne peut exclure une augmentation de risque pour d'autres antipsychotiques ou pour d'autres populations de patients. La quétiapine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

Une méta-analyse de médicaments antipsychotiques atypiques a révélé que les personnes âgées atteintes d'une psychose associée à une démence sont exposées à un risque de mortalité accru par rapport à celles prenant un placebo. Dans deux études de 10 semaines contrôlées par placebo et menées avec la quétiapine

dans la même population de patients (n=710; âge moyen: 83 ans; fourchette: 56-99 ans), l'incidence de mortalité chez les patients traités par quétiapine était de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés de diverses causes correspondant aux attentes 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 des 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 supplémentaires

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

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, du lactose

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

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

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

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

Dans une étude à doses multiples destinée à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée avant et pendant le traitement par carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques) chez les patients, l'administration concomitante de carbamazépine a augmenté de façon significative la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance a réduit l'exposition systémique à la quétiapine (telle que mesurée par l'ASC) à, en moyenne, 13% de l'exposition observée lors de l'administration de la quétiapine en monothérapie; un effet plus marqué a cependant été observé chez certains patients. Suite à cette interaction, des concentrations plasmatiques plus faibles peuvent survenir, ce qui peut modifier l'efficacité du traitement par la quétiapine. La co-administration de la quétiapine et de la phénytoïne (un autre inducteur des enzymes microsomales) a augmenté fortement la clairance de la quétiapine, de 450% environ. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, le traitement par quétiapine ne sera instauré que si le médecin estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur des enzymes hépatiques. Si le traitement par l'inducteur est modifié, il est important que cette modification soit progressive; si nécessaire, l'inducteur sera remplacé par un non inducteur (p. ex. valproate de sodium) (voir rubrique 4.4).

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

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

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

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

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).

Les pharmacocinétiques du valproate de sodium et de la quétiapine n'ont pas été modifiées de façon cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective menée chez des enfants et des adolescents 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.

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

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

Par conséquent, la quétiapine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si les bénéfices justifient les risques potentiels.

Troisième trimestre

Des symptômes de sevrage néonataux ont été observés lorsque les mères avaient été exposées à la quétiapine pendant la grossesse. 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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont les suivants: somnolence, étourdissements, céphalées, sécheresse buccale, symptômes de sevrage (arrêt), augmentation des taux de triglycérides sériques, augmentation du cholestérol total (cholestérol LDL principalement),

diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution de l'hémoglobine et 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 pour évaluer les effets indésirables:

Très fréquent: ($\geq 1/10$)

Fréquent: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent: ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare: ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée: (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	Très fréquent	diminution de l'hémoglobine ²²
	Fréquent	leucopénie ^{1,28} , diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du nombre d'éosinophiles ²⁷
	Peu fréquent	neutropénie ¹ , thrombocytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes ¹³
	Rare	agranulocytose ²⁶
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	hypersensibilité (y compris des réactions cutanées allergiques)
	Très rare	réaction anaphylactique ⁵
Affections endocriniennes	Fréquent	hyperprolactinémie ¹⁵ , diminutions de la T ₄ totale ²⁴ , diminutions de la T ₄ libre ²⁴ , diminutions de la T ₃ totale ²⁴ , augmentations de la TSH ²⁴
	Peu fréquent	diminutions de la T ₃ libre ²⁴ , hypothyroïdie ²¹
	Très rare	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentations des taux sériques de triglycérides ^{10,30} , augmentations du cholestérol total (surtout du LDL-cholestérol) ^{11,30} , diminutions du HDL-cholestérol ^{17,30} , prise de poids ^{8,30}
	Fréquent	augmentation de l'appétit, augmentation de la glycémie jusqu'à des niveaux hyperglycémiques ^{6,30}
	Peu fréquent	hyponatrémie ¹⁹ , diabète sucré ^{1,5} , exacerbation d'un diabète préexistant
	Rare	syndrome métabolique ²⁹
Affections psychiatriques	Fréquent	rêves anormaux et cauchemars, idéation suicidaire et comportement suicidaire ²⁰
	Rare	somnambulisme et réactions associées telles que parler pendant le sommeil et trouble

		alimentaire lié au sommeil
Affections du système nerveux	Très fréquent	vertiges ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , céphalées, symptômes extrapyramidaux ^{1, 21}
	Fréquent	dysarthrie
	Peu fréquent	convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive ^{1, 5} , syncope ^{4, 16} , état confusionnel
Affections oculaires	Fréquent	vision trouble
Affections cardiaques	Fréquent	tachycardie ⁴ , palpitations ²³
	Peu fréquent	allongement de l'intervalle QT ^{1, 12, 18} , bradycardie ³²
	Fréquence indéterminée	Cardiomyopathie, myocardite
Affections vasculaires	Fréquent	hypotension orthostatique ^{4, 16}
	Rare	thromboembolie veineuse ¹
	Fréquence indéterminée	accident vasculaire cérébral ³³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	dyspnée ²³
	Peu fréquent	rhinite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	bouche sèche
	Fréquent	constipation, dyspepsie, vomissements ²⁵
	Peu fréquent	dysphagie ⁷
	Rare	pancréatite ¹ , obstruction intestinale/iléus
Affections hépatobiliaires	Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) ³ , augmentation des taux de gamma-GT ³
	Peu fréquent	augmentation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) ³
	Rare	jaunisse ⁵ , hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	œdème angioneurotique ⁵ , syndrome de Stevens-Johnson ⁵
	Fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (AGEP), Réaction Médicamenteuse avec Eosinophilie et Symptômes Systémiques (syndrome DRESS), vascularite cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	rétenion urinaire
Grossesse, affections puerpérales et périnatales	Fréquence indéterminée	syndrome de sevrage médicamenteux néonatal ³¹
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction sexuelle
	Rare	priapisme, galactorrhée, gonflement des seins, troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	symptômes de sevrage (arrêt du traitement) ^{1, 9}
	Fréquent	asthénie légère, œdème périphérique, irritabilité, pyrexie

	Rare	syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie
Investigations	Rare	élévation du taux de créatine phosphokinase sanguine ¹⁴

- (1) Voir rubrique 4.4.
- (2) Une somnolence peut survenir, généralement au cours des deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement lors de la poursuite du traitement par quétiapine.
- (3) Des élévations asymptomatiques (passage de la normale à > 3 x LSN à un moment donné) des taux de transaminases sériques (ALT, AST) ou de gamma-GT ont été observées chez certains patients recevant de la quétiapine. Ces élévations étaient généralement réversibles lors de la poursuite du traitement par quétiapine.
- (4) Comme avec d'autres antipsychotiques inhibant les récepteurs alpha₁-adrénergiques, la quétiapine induit fréquemment une hypotension orthostatique, associée à des étourdissements, une tachycardie, ainsi qu'à une syncope chez certains patients, en particulier au cours de la période d'augmentation initiale de la dose (voir rubrique 4.4.).
- (5) Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables est exclusivement basé sur des données obtenues après la mise sur le marché.
- (6) Au moins un épisode de glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou de glycémie postprandiale ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
- (7) Une augmentation du taux de dysphagie sous quétiapine vs placebo n'a été observée que dans les essais cliniques portant sur la dépression bipolaire.
- (8) Sur la base d'une augmentation >7% du poids corporel par rapport à la mesure initiale. Survient principalement au cours des premières semaines de traitement chez des adultes.
- (9) Les symptômes de sevrage suivants ont été le plus souvent observés dans les essais cliniques de monothérapie en phase aiguë contrôlés par placebo (essais évaluant les symptômes de sevrage): insomnies, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité. L'incidence de ces réactions a diminué de façon significative 1 semaine après la fin du traitement.
- (10) Triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis.
- (11) Cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis. Une augmentation du cholestérol LDL \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) 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 μ g/L (>869,56 pmol/l) chez l'homme; >30 μ 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 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 ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 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 ≤ 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 ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, à ≤ 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 T₄ totale, de la T₄ libre, de la T₃ totale et de la T₃ libre sont définis comme $< 0,8 \times \text{LIN}$ (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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en référence à $< 0,5 \times 10^9/l$ à tout moment au cours du traitement, et selon les patients atteints de neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) 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 $> 1 \times 10^9$ 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 $\leq 3 \times 10^9$ 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

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

Des effets indésirables cutanés sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET), et une Réaction Médicamenteuse avec Eosinophilie 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 pour évaluer les effets indésirables:

Très fréquent: ($\geq 1/10$)

Fréquent: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare: ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée: (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 ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	symptômes extrapyramidaux ^{3,4}
	Fréquent	syncope
Affections vasculaires	Très fréquent	élévations de la tension artérielle ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	rhinite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	irritabilité ³

- (1) Niveaux de prolactine (patients < 18 ans): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) chez les sujets de sexe masculin; >26 µg/l (>1 130,428 pmol/l) chez les sujets de sexe féminin, à tout moment. Moins de 1% des patients ont une augmentation du taux de prolactine > 100 µg/l.
- (2) Basé sur les déplacements au-dessus du seuil cliniquement significatif (adapté des critères des Instituts Nationaux de la Santé) ou des augmentations > 20 mmHg pour une pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour une pression sanguine diastolique, à tout moment lors de 2 études aiguës 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, e-mail: adr@afmps.be.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

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 présentant une maladie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent être exposés à un risque accru de développer des effets liés au surdosage (voir rubrique 4.4.: Hypotension orthostatique).

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique de la quétiapine. En présence de signes sévères, il convient d'envisager l'éventualité que plusieurs médicaments soient impliqués et il est recommandé d'appliquer les procédures

spécifiques des soins intensifs, notamment: établir et maintenir la perméabilité des voies respiratoires, assurer une oxygénation et une ventilation suffisantes et surveiller 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 que l'on n'ait pas étudié la prévention de l'absorption dans le 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.

Par ailleurs, il faut maintenir une surveillance et un contrôle médicaux étroits jusqu'à ce que le patient soit rétabli.

5. PROPRIETES 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 humain actif, la norquétiapine, interagissent avec de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs cérébraux sérotoninergiques (5HT₂) et dopaminergiques D₁ et D₂. On suppose que la combinaison d'antagonisme des récepteurs (sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ que pour les récepteurs D₂), explique les propriétés antipsychotiques cliniques et la rareté des symptômes extrapyramidaux (SEP) de la quétiapine 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, 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_{1A} par la norquétiapine peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine en tant qu'antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques

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

Dans des études précliniques permettant de tirer des conclusions au sujet des SEP, la quétiapine se distingue des neuroleptiques standards et présente un profil atypique. Administrée de manière chronique, la quétiapine ne provoque pas d'hypersensibilité du récepteur dopaminergique D₂. A des doses provoquant un blocage

efficace des récepteurs dopaminergiques D₂, la quétiapine ne provoque qu'un faible degré de catalepsie. Après une administration chronique, on observe une sélectivité de la quétiapine envers le système limbique, avec bloc dépolarisant des neurones dopaminergiques mésolimbiques, mais non nigrostriataux. Chez des singes Cebus avec ou sans sensibilisation à l'halopéridol, la quétiapine en administration à court terme ou chronique est associée à un risque minimal de dystonie (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique

Schizophrénie

Dans trois essais cliniques contrôlés par placebo, menés auprès de patients schizophrènes et utilisant des doses variables de quétiapine, aucune différence n'a été relevée entre les groupes de traitement par quétiapine et placebo sur le plan de l'incidence de SEP ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. Une étude contrôlée par placebo, évaluant des doses fixes de quétiapine à des posologies comprises entre 75 et 750 mg/jour, n'a mis en évidence aucune augmentation des SEP ou 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 essais cliniques contrôlés par placebo, évaluant des doses de quétiapine allant jusqu'à 800 mg/jour pour le traitement des épisodes maniaques modérées à sévères (deux études en monothérapie, et deux études en association avec le lithium ou le divalproex), aucune différence n'a été relevée entre les groupes de traitement par quétiapine et placebo sur le plan de l'incidence des SEP ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine a montré une efficacité supérieure au placebo pour réduire les symptômes maniaques après 3 et 12 semaines, dans deux études en monothérapie. On ne dispose d'aucune donnée issue d'études à long terme étayant l'efficacité de la quétiapine dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques ou dépressifs. On ne dispose que de données limitées concernant l'association de quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus de sévérité modérée à sévère à 3 et à 6 semaines; les traitements combinés ont cependant été bien tolérés. Les données ont montré un effet additif à la semaine 3. Une seconde étude n'a pas mis en évidence d'effet additif à la semaine 6.

La valeur médiane des doses moyennes de quétiapine de la semaine précédente chez les patients répondant au traitement était d'environ 600 mg/jour, et environ 85% des patients répondeurs ont reçu une dose comprise entre 400 et 800 mg/jour.

Dans 4 essais cliniques d'une durée de 8 semaines menés chez des patients présentant des épisodes dépressifs modérés à sévères dans le trouble bipolaire I ou II, la quétiapine à libération immédiate à 300 mg et 600 mg s'est montrée significativement supérieure au placebo pour les mesures de résultats pertinents, à savoir: amélioration moyenne du score MADRS et réponse (définie comme une amélioration d'au moins 50% du score total MADRS par rapport au début de l'étude). Aucune différence n'a été observée sur le plan de l'ampleur de l'effet entre les patients ayant reçu 300 mg de quétiapine à libération immédiate et ceux ayant reçu une dose de 600 mg.

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

Dans deux études de prévention des récurrences évaluant la quétiapine associée à des stabilisateurs de l'humeur chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, le traitement combiné avec la quétiapine s'est avéré supérieur à la monothérapie par des stabilisateurs de l'humeur pour augmenter le délai de survenue d'une récurrence de tout événement thymique (maniaque, mixte ou dépressif).

La quétiapine a été administrée deux fois par jour, moyennant une dose quotidienne totale de 400 mg à 800 mg sous la forme de traitement combiné avec du lithium ou du 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 montré que la quétiapine est efficace dans la schizophrénie et la manie lors d'une administration deux fois par jour, bien qu'elle possède une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Cette observation est étayée par les données émanant d'une étude de tomographie par émission de positrons (PET), qui a révélé que l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ par la quétiapine se maintient 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 personnes âgées atteintes 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 contrôlées par placebo menées auprès de personnes âgées atteintes d'une psychose associée à une démence, l'incidence d'effets indésirables vasculaires cérébraux par 100 années/patient n'était pas plus élevée chez les patients traités par quétiapine que chez ceux 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 100mg/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 la quétiapine 600 mg/jour. Les taux de patients répondeurs (amélioration YMRS \geq 50%) étaient de 64% pour la quétiapine 400 mg/jour, 58% pour la 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

Après administration par voie orale, la quétiapine est bien absorbée et largement métabolisée. La biodisponibilité de la quétiapine n'est pas modifiée de façon significative par l'absorption de nourriture. A l'état d'équilibre, la concentration molaire maximale du métabolite actif norquétiapine représente 35% de la valeur observée pour la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la N-désalkyl-quétiapine est linéaire pour toutes les posologies approuvées.

Distribution

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

Biotransformation

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Après l'administration de quétiapine marquée par radioactivité, la substance mère représente moins de 5% du matériel lié au médicament inchangé, identifié dans les urines ou les selles. 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 est excrétée par voie urinaire et 21% par voie fécale.

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

Élimination

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

Sujets âgés

La clairance moyenne de la quétiapine chez les sujets âgés 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 m²), 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. A l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la C_{max} chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'AUC et la C_{max} pour le métabolite actif, la 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

Aucun signe de génotoxicité n'a été identifié dans une série d'études de génotoxicité menées *in vitro* et *in vivo*. Chez les animaux de laboratoire exposés à une dose cliniquement significative, les anomalies suivantes ont été observées, sans toutefois être confirmées par des études cliniques à long terme: des dépôts de pigments ont été observés dans la thyroïde du rat; une hypertrophie des cellules thyroïdiennes folliculaires, une diminution du taux plasmatique de la T3 ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine, des érythrocytes et des leucocytes ont été relevées chez le singe macaque; des opacifications du cristallin et des cataractes ont été observées chez le chien. (Pour les cataractes/opacités du cristallin, voir rubrique 5.1.)

Dans une étude de toxicité 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 diœstrus, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Dihydrate d'hydrogénophosphate calcique

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 (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172) (pour les comprimés de 100 mg uniquement)

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 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 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 ou PE avec un dessicatif (à base de gel de silice).

Présentations :

Comprimés pelliculés de 100 mg et de 300 mg :

Plaquette : 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [plaquette perforée à dose unitaire], 120 ou 180 comprimés pelliculés

Flacon : 100, 120, 250 ou 500 comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de 200 mg :

Plaquette : 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [plaquette perforée à dose unitaire], 120 ou 180 comprimés pelliculés

Flacon : 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 MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Quetiapin Sandoz 100 mg comprimés pelliculés (Plaquette): BE352651

Quetiapin Sandoz 100 mg comprimés pelliculés (Flacon PEHD): BE352667

Quetiapin Sandoz 200 mg comprimés pelliculés (Plaquette): BE352694

Quetiapin Sandoz 200 mg comprimés pelliculés (Flacon PEHD): BE352703

Quetiapin Sandoz 300 mg comprimés pelliculés (Plaquette): BE352712

Quetiapin Sandoz 300 mg comprimés pelliculés (Flacon PEHD): BE352721

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

Date de première autorisation : 23/11/2009

Date de renouvellement : 27/03/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023