

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quetiapine EG 25 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de quétiapine sous forme de fumarate de quétiapine.

Excipient à effet notoire
Un comprimé contient 0,95 mg de lactose.

Quetiapine EG 100 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de quétiapine sous forme de fumarate de quétiapine.

Excipient à effet notoire
Un comprimé contient 3,8 mg de lactose.

Quetiapine EG 200 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de quétiapine sous forme de fumarate de quétiapine.

Excipient à effet notoire
Un comprimé contient 7,6 mg de lactose.

Quetiapine EG 300 mg comprimés pelliculés:
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de quétiapine sous forme de fumarate de quétiapine.

Excipient à effet notoire
Un comprimé contient 11,4 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Quetiapine EG 25 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés de couleur pêche, ronds et biconvexes.

Quetiapine EG 100 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés de couleur jaune, ronds, biconvexes et portant une barre de cassure d'un côté*.

Quetiapine EG 200 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés blancs, ronds et biconvexes.

Quetiapine EG 300 mg comprimés pelliculés:
Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule et portant une barre de cassure d'un côté*.

* Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Quetiapine EG est indiqué dans le:

- Traitement de la schizophrénie.

- Traitement du trouble bipolaire:
 - Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères du trouble bipolaire.
 - Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire.
 - Pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients atteints d'un trouble bipolaire ayant répondu précédemment à un traitement par la quetiapine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Adultes

Traitement de la schizophrénie

Pour le traitement de la schizophrénie, Quetiapine EG doit être administré 2 fois par jour. Pendant les quatre premiers jours de la thérapie, la dose quotidienne totale est de 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4).

A partir du jour 4, il faut effectuer une titration de la dose jusqu'à des doses généralement efficaces, soit 300 à 450 mg par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, on peut ajuster la dose jusqu'à l'intervalle des doses comprises entre 150 et 750 mg par jour.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères du trouble bipolaire

Pour le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire, Quetiapine EG doit être administré deux fois par jour. Pendant les quatre premiers jours de la thérapie, la dose quotidienne totale est de 100 mg (Jour 1), 200 mg (Jour 2), 300 mg (Jour 3) et 400 mg (Jour 4). Les ajustements ultérieurs de la posologie jusqu'à l'obtention d'une dose de 800 mg par jour au Jour 6 doivent s'effectuer par paliers de maximum 200 mg par jour. On peut adapter la dose en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, jusqu'à l'intervalle des doses comprises entre 200 et 800 mg par jour. La dose efficace habituelle se situe entre 400 et 800 mg par jour.

Traitement des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire

Pour le traitement des épisodes dépressifs du trouble bipolaire, il faut administrer Quetiapine EG une fois par jour, au coucher. Pendant les quatre premiers jours de la thérapie, la dose quotidienne totale est de 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4). La dose quotidienne recommandée est de 300 mg. Dans les essais cliniques, on n'a observé aucun bénéfice supplémentaire dans le groupe 600 mg par comparaison au groupe 300 mg (voir rubrique 5.1).

Certains patients peuvent toutefois tirer profit d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par des médecins expérimentés dans le traitement du trouble bipolaire. Chez certains patients, les essais cliniques ont montré qu'en cas de problèmes de tolérance, une réduction de la dose jusqu'à un minimum de 200 mg pouvait être envisagée.

Prévention des récurrences du trouble bipolaire

Pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs du trouble bipolaire, les patients qui ont répondu à un traitement aigu de leur trouble bipolaire par quetiapine doivent poursuivre leur thérapie à la même dose. Cette dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque individu dans la fourchette posologique comprise entre 300 et

800 mg par jour en deux prises. Il importe d'utiliser la plus faible dose efficace en traitement d'entretien.

Populations spéciales

Personnes âgées

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, il faut utiliser Quetiapine EG avec prudence chez les patients âgés, en particulier durant la phase initiale du traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, il peut s'avérer nécessaire de réduire la vitesse de titration de la dose et la dose quotidienne thérapeutique, par rapport aux patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quetiapine était réduite de 30 à 50 % par rapport aux patients plus jeunes.

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

Population pédiatrique

La prise de quetiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance des données pour ce groupe d'âge. Les preuves disponibles issues des études cliniques contrôlées par placebo sont présentées aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

La quetiapine est entièrement métabolisée par le foie. Il faut donc utiliser Quetiapine EG avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la phase initiale du traitement. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique connue, il faut débiter le traitement au moyen d'une dose de 25 mg/jour. Il faut augmenter la dose chaque jour, par paliers de 25 à 50 mg/jour et jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.

Mode d'administration

Par voie orale.

Quetiapine EG peut s'administrer avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Population pédiatrique

La prise de quetiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance des données pour ce groupe d'âge. Des études cliniques menées sur la quetiapine ont montré que, en plus du profil de sécurité connu et identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se sont produits plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les

adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité), et un effet indésirable a été identifié chez les enfants alors qu'il n'était pas apparu précédemment chez les adultes (augmentation de la pression artérielle). Des changements ont été également observés lors des tests de la fonction thyroïdienne chez les enfants et les adolescents.

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

Dans les études cliniques contrôlées par placebo menées chez les enfants et les adolescents, la quétiapine était associée à une augmentation des symptômes extrapyramidaux (SEP) par rapport au placebo chez les patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide et pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression dans le traitement du trouble bipolaire est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Etant donné qu'aucune amélioration n'aura lieu durant les premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à cette amélioration. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au stade précoce de rémission.

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

D'autres affections psychiatriques nécessitant la prescription de quétiapine peuvent également être associées à un risque accru d'incidents de type suicidaire. De plus, ces affections peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs sont donc également applicables au traitement des patients présentant d'autres affections psychiatriques.

Les patients qui ont des antécédents d'incidents de type suicidaire ou présentent des idées suicidaires très sévères avant le début du traitement courent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive pendant leur traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'administration de médicaments antidépresseurs à des patients adultes souffrant d'affections psychiatriques a révélé un risque plus élevé de comportement suicidaire sous les antidépresseurs que sous placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Le traitement médicamenteux doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier en cas de risque élevé et surtout au début du traitement et lors des modifications de dose. Il convient d'informer les patients (et leurs aidants) de la nécessité de rechercher la survenue éventuelle d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire ou de pensées suicidaires, ainsi que de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Dans les études cliniques à plus court terme contrôlées par placebo et réalisées chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre de troubles bipolaires, le risque d'événements liés au suicide était plus élevé chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) qui étaient traités par quétiapine que chez ceux traités par placebo (respectivement 3,0 % contre 0 %). Une étude sur la quétiapine rétrospective basée sur une population pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré une augmentation du risque de suicide et d'auto-mutilation chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédent d'auto-mutilation durant l'utilisation de la quétiapine avec d'autres anti-dépresseurs.

Risque métabolique

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

Symptômes extrapyramidaux

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

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une acathisie, affection caractérisée par une agitation subjectivement déplaisante ou pénible, ainsi que par un besoin irrésistible de bouger, s'accompagnant souvent d'une incapacité à rester immobile en position assise ou debout. La survenue de cette affection est plus fréquente au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nuisible chez les patients présentant ces symptômes.

Dyskinésie tardive

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

Somnolence et étourdissements

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

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a été associé à la survenue concomitante d'une hypotension orthostatique et d'étourdissements (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent généralement pendant la phase initiale d'adaptation de la dose. Ces effets indésirables pourraient augmenter le risque de blessures accidentelles (chutes), en particulier dans la population âgée. Il faut donc conseiller aux patients d'être prudents tant qu'ils ne sont pas habitués aux divers effets éventuels du médicament.

Il faut administrer Quetiapine EG avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire connue, une pathologie vasculaire cérébrale ou tout autre état prédisposant à l'hypotension. Si une hypotension orthostatique se produit, il faut envisager de réduire la dose ou de l'augmenter de façon plus progressive, en particulier chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnée du sommeil

Un syndrome d'apnée du sommeil a été rapporté chez des patients utilisant la quétiapine. Chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et qui ont des antécédents ou présentent un risque d'apnée du sommeil, tels que les patients en surpoids/obèse ou les patients de sexe masculin, la quétiapine doit être utilisée avec prudence.

Convulsions

Au cours des études cliniques contrôlées, chez les patients traités par quétiapine ou placebo, on n'observait aucune différence concernant l'incidence des convulsions. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'incidence des convulsions chez les patients ayant des antécédents d'affection convulsive.

Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, il est conseillé d'être prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

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

Neutropénie sévère et agranulocytose

Au cours des études cliniques réalisées avec la quétiapine, on a rapporté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$). Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère survenait dans les quelques mois suivant l'instauration de la thérapie par quétiapine. Il n'existait aucune relation évidente avec la dose administrée. Certains cas, durant l'expérience post-marketing ont eu une issue fatale. Les éventuels facteurs de risque de neutropénie incluent l'existence préalable d'un nombre faible de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par la prise de médicaments. Toutefois, certains cas sont survenus chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque préexistants. Il faut interrompre le traitement par quétiapine chez les patients ayant un nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$. Il faut surveiller les patients afin de détecter les signes et les symptômes d'infection et il faut également contrôler le nombre de neutrophiles (jusqu'à ce que les taux dépassent $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre - surtout en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) évident(s) - et doit être prise en charge selon les besoins cliniques.

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

Effets anticholinergiques (muscariniques)

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

Interactions

Voir rubrique 4.5.

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

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez les patients ayant été traités par quétiapine, et doit être surveillée et prise en charge de manière cliniquement appropriée en accord avec les directives de l'antipsychotique utilisé (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou un développement ou une exacerbation du diabète associé(e) occasionnellement à une acidocétose ou à un coma a été rapporté(e) dans de rares cas et s'est parfois révélé(e) mortelle (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids préalable a été rapportée, laquelle peut constituer un facteur de prédisposition. Il est conseillé d'appliquer une surveillance clinique adéquate en accord avec les directives de l'antipsychotique utilisé. Les patients traités par un antipsychotique, quel qu'il soit, dont la quétiapine, doivent être surveillés quant aux signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients présentant un diabète ou des facteurs de risque de développer un diabète doivent être régulièrement surveillés quant à l'aggravation du contrôle glycémique. Il convient de contrôler régulièrement le poids.

Lipides

Au cours des études cliniques réalisées avec la quétiapine, on a observé des augmentations des taux de triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total, et des diminutions des taux de cholestérol HDL (voir rubrique 4.8). Il faut prendre en charge les changements des taux de lipides de manière cliniquement appropriée.

Allongement de l'intervalle QT

Au cours des études cliniques et lors de l'utilisation selon les instructions du RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après la mise sur le marché du médicament, on a observé un allongement de l'intervalle QT avec la quétiapine aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et en cas de surdosage (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit la quétiapine chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également de rigueur lorsqu'on prescrit la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou simultanément avec des neuroleptiques, en particulier chez les patients âgés ainsi que chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés lors d'essais cliniques et après la mise sur le marché du médicament (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés de cardiomyopathie ou de myocardite, l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé.

Arrêt du traitement

Suite à l'arrêt brutal du traitement par quétiapine, on a décrit la survenue de symptômes de sevrage aigus tels qu'une insomnie, des nausées, des céphalées, une diarrhée, des vomissements, des vertiges et une irritabilité. Il est conseillé de réduire progressivement le traitement, sur une période de minimum une à deux semaines (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints d'une psychose liée à une démence

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

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

Lors d'une méta-analyse réalisée avec des antipsychotiques atypiques, on a rapporté que les patients âgés atteints d'une psychose liée à une démence présentent un risque accru de décès par rapport aux patients sous placebo. Dans deux études de 10 semaines contrôlées par placebo et utilisant la quétiapine dans la même population de patients (n=710; âge moyen: 83 ans; fourchette: 56-99 ans), la mortalité chez les patients traités par quétiapine était de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe sous placebo. Les patients de cette étude sont décédés pour des causes variées qui ne sont pas inattendues dans cette population.

Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson/parkinsonisme

Une étude sur la quétiapine rétrospective basée sur une population pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré une augmentation du risque de décès lors de l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cette association n'était pas présente lorsque les patients atteints de la maladie de Parkinson ont été retirés de cette analyse. Des précautions doivent être prises si la quétiapine est prescrite à des patients âgés atteints de la maladie de Parkinson.

Dysphagie

Une dysphagie (voir rubrique 4.8) a été rapportée avec la quétiapine. Il convient d'utiliser la quétiapine avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de pneumonie d'aspiration.

Constipation et occlusion intestinale

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

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) liés aux antipsychotiques ont été rapportés. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risques de TEV doivent être identifiés avant et durant le traitement par Quetiapine EG et des mesures préventives doivent être prises.

Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée au cours des études cliniques, ainsi qu'après la mise sur le marché. Parmi les cas signalés depuis la mise sur le marché, il faut souligner que de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus de pancréatite, tels qu'une augmentation des taux de triglycérides (voir rubrique 4.4), la présence de calculs biliaires et une consommation d'alcool, même s'il convient de ne pas attribuer systématiquement cette affection à ces facteurs de risque.

Informations supplémentaires

Les données relatives à l'association de Quetiapine EG avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques aigus modérés à sévères sont limitées; néanmoins, la thérapie combinée était bien tolérée (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données issues des études ont révélé l'existence d'effets additifs lors de la troisième semaine du traitement.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Sodium

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

Mauvais emploi et abus

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

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

En raison des effets primaires de la quétiapine sur le système nerveux central, il faut l'utiliser avec prudence en association avec d'autres médicaments d'action centrale et 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).

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, régulé par le cytochrome P450. Lors d'une étude d'interactions réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de quétiapine (posologie de 25 mg) avec le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a induit une augmentation de cinq à huit fois de l'ASC de la quétiapine. Sur la base de cette observation, l'utilisation concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de prendre la quétiapine avec du jus de pamplemousse.

Lors d'une étude à doses multiples réalisée chez des patients afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant et pendant un traitement par carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques), l'administration concomitante de carbamazépine augmentait significativement la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'ASC) jusqu'à 13 % en moyenne de l'exposition induite par l'administration de quétiapine seule; néanmoins, on observait un effet plus important chez certains patients. Suite à cette interaction, une diminution des concentrations plasmatiques peut survenir, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) induisait une augmentation importante de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients recevant un inducteur des enzymes hépatiques, il ne faut administrer le traitement par quétiapine que si le médecin traitant estime que les bénéfices éventuels du traitement par quétiapine contrebalancent les risques liés à l'interruption du traitement par les inducteurs des enzymes hépatiques. Il est important que toute modification apportée au traitement par l'inducteur des enzymes hépatiques s'effectue de manière progressive et, si nécessaire, qu'il soit remplacé par un médicament non inducteur (par ex. valproate de sodium) (voir rubrique 4.4).

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

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

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

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

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

En cas d'administration concomitante, les pharmacocinétiques du valproate de sodium et de la quétiapine ne se modifiaient pas de manière cliniquement significative. Une étude rétrospective portant sur l'administration, à des enfants et des adolescents, de valproate, de quétiapine ou de ces deux médicaments à la fois a découvert une plus forte incidence de leucopénie et de neutropénie dans le groupe thérapie combinée que dans les groupes monothérapies.

Aucune étude d'interactions en bonne et due forme n'a été réalisée avec des médicaments cardiovasculaires fréquemment utilisés.

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

Des cas de résultats faussement positifs ont été rapportés lors de dosages immunisation-enzymatiques de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. En cas de doute, il est donc 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

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

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris la quétiapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont la sévérité et la durée après l'accouchement sont variables. Une agitation, une hypertonie, une hypotonie, des tremblements, une somnolence, une détresse respiratoire ou des troubles de l'alimentation ont été rapportés. Ces nouveau-nés doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

L'incidence des réactions médicamenteuses indésirables (RMI) associées à la thérapie par quétiapine est mentionnée dans le tableau ci-dessous (Table 1) selon le modèle recommandé par le CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III Working Group 1995).

Tableau 1, EI associés au traitement par quétiapine

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

<i>CSO</i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Diminution de l'hémoglobine ²²	Leucopénie ^{1,28} , Diminution du nombre de neutrophiles, Augmentation du nombre d'éosinophiles ²⁷	Neutropénie ¹ Thrombocytopénie, Anémie, Diminution du nombre de plaquettes ¹³	Agranulocytose ²⁶		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , Diminutions du nombre total de T ₄ ²⁴ , Diminutions du nombre de T ₄ libres ²⁴ , Diminutions du nombre total de T ₃ ²⁴ , Augmentations de la TSH ²⁴ ,	Diminutions du nombre de T ₃ libres ²⁴ , Hypothyroïdie ²¹		Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Élévations des taux de triglycérides sériques ^{10,30} Élévations du cholestérol total (essentiellement LDL-cholestérol) ^{11,3}	Augmentation de l'appétit, Augmentation de la glycémie jusqu'à l'hyperglycémie ^{6,30}	Hyponatrémie ¹⁹ , Diabète sucré ^{1,5} Exacerbation d'un diabète préexistant	Syndrome métabolique ²⁹		

	0, Diminutions du HDL- cholestérol 1 ^{17,30} , Prise de poids ^{8,30}					
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, Idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambu lisme et réactions apparentées , telles que parler durant son sommeil et trouble alimentaire lié au sommeil		
<i>Affections du système nerveux</i>	Etourdissemen ts ^{4,16} , Somnolence ^{2,1} ⁶ , Céphalées, Symptômes extrapyramid aux ^{1,21}	Dysarthrie	Crise convulsive ¹ , syndrome des jambes sans repos, Dyskinésie ta rdivie ^{1,5} , Syncope ^{4,16}			
<i>Affections oculaires</i>		Vision trouble				
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , Palpitations ²³	Allongement de l'intervalle ^{1,12} ^{,18} , Bradycardie ³			Cardiomyo pathie, Myocardite
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,1} ⁶		Thromboe mbolie veineuse ¹		Accident vasculaire cérébral ³³
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro- intestinales</i>	Sécheresse buccale	Constipation, Dyspepsie Vomissements ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancreatite ¹ , occlusion intestinale/i léus intestinal		
<i>Affections hépatobiliaire s</i>		Élévations des taux sériques d'alanine aminotransféra se (ALT) ³ , Élévations du taux de gamma-GT ³	Élévations des taux sériques d'aspartate aminotransfé rase (AST) ³	Ictère ⁵ , Hépatite		
<i>Affections de</i>					Angio-	Nécrolyse

la peau et du tissu sous-cutané					œdème ⁵ , Syndrome de Stevens- Johnson ⁵	épidermique et toxique, Érythème polymorphe, Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), Vascularite cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales						Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal ³¹
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction sexuelle	Priapisme, Galactorrhée, Augmentation du volume des seins, Troubles menstruels		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes de sevrage (d'arrêt) ^{1,9}	Asthénie légère, Œdème périphérique, Irritabilité, Pyrexie		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , Hypothermie		
Investigations				Elévations des taux sanguins de créatine phosphokinase ¹⁴		

1. Voir rubrique 4.4
2. Une somnolence peut survenir, habituellement pendant les deux premières semaines du traitement. Elle disparaît généralement lors de la poursuite de l'administration de quétiapine.
3. On a observé des élévations asymptomatiques (passage d'une valeur normale à des valeurs > 3 X LSN, à n'importe quel moment) des taux sériques de transaminases (ALT, AST) ou de

- gamma-GT chez certains patients traités par quétiapine. Ces élévations étaient généralement réversibles lors de la poursuite du traitement par quétiapine.
4. Comme c'est le cas avec les autres antipsychotiques à action de blocage alpha1-adrénérique, la quétiapine peut souvent induire une hypotension orthostatique associée à la survenue de vertiges, d'une tachycardie et de syncopes chez certains patients, en particulier pendant la phase initiale de titrage de la dose (voir rubrique 4.4).
 5. Le calcul des fréquences de ces RMI ne se base que sur les données récoltées.
 6. Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou glycémie non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), à au moins un moment.
 7. Avec la quétiapine, une augmentation de la fréquence de dysphagie par rapport au placebo n'a été observée qu'au cours des études cliniques évaluant la dépression bipolaire.
 8. Basé sur une prise de poids de $>7\%$ par rapport à la référence. Survient principalement pendant les premières semaines du traitement chez l'adulte.
 9. La fréquence des symptômes de sevrage était plus élevée au cours des études cliniques contrôlées par placebo réalisées lors de la phase précoce d'un traitement en monothérapie, et les symptômes de sevrage évalués incluaient: insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, vertiges et irritabilité. L'incidence de ces réactions se réduisait significativement 1 semaine après l'arrêt du traitement.
 10. Triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patients < 18 ans), à au moins un moment.
 11. Cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans), à au moins un moment. Une augmentation du cholestérol LDL de ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients ayant présenté cette augmentation était de $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
 12. Voir texte ci-dessous.
 13. Plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ à au moins un moment
 14. Sur la base des rapports d'effets indésirables issus des études cliniques, une augmentation de la créatine kinase n'est pas associée au syndrome neuroleptique malin
 15. Taux de prolactine (patients > 18 ans): > 20 mcg/l ($> 869,56$ pmol/l) chez les hommes; > 30 mcg/l ($> 1304,34$ pmol/l) chez les femmes à tout moment
 16. Peut entraîner des chutes
 17. Cholestérol HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) chez les hommes; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) chez les femmes à tout moment
 18. Incidence des patients ayant un changement d'intervalle QT de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation de ≥ 30 msec. Dans les études cliniques contrôlées par placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients ayant un changement de taux cliniquement significatif sont tous deux similaires avec la quétiapine et le placebo.
 19. Passage de > 132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois.
 20. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été décrits sous quétiapine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
 21. Voir rubrique 5.1.
 22. Une diminution des taux d'hémoglobine à une valeur ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) chez les hommes et ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) chez les femmes, au moins une fois, est survenue chez 11 % des patients traités par quétiapine au cours de toutes les études, y compris les études d'extension réalisées sans insu. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale des taux d'hémoglobine à tout moment était de $-1,50$ g/dl.
 23. Ces cas sont souvent survenus dans le contexte d'une tachycardie, d'étourdissements, d'hypotension orthostatique et/ou d'une maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
 24. Sur la base des passages, à un moment quelconque de tous les essais, d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les variations significatives de la T4 totale, de la T4 libre, de la T3 totale et de la T3 libre sont définies comme $< 0,8 \times \text{LIN}$ (limite inférieure de la normale) et celles de la TSH sont définies comme $> 5 \text{mUI/l}$ à n'importe quel moment.
 25. Sur la base de l'augmentation de la fréquence des vomissements observée chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

26. Sur la base de la modification nombre de neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$, à l'état initial, à $< 0,5 \times 10^9/l$ à n'importe quel moment du traitement, et sur la base des patients présentant une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) et une infection au cours de tous les essais menés avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).
27. Sur la base des passages, à un moment quelconque de tous les essais, d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les variations significatives du nombre d'éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à n'importe quel moment.
28. Sur la base des passages, à un moment quelconque de tous les essais, d'une valeur initiale normale à une valeur potentiellement significative sur le plan clinique. Les variations significatives du nombre de GB sont définies comme $< 3 \times 10^9$ cellules/l à n'importe quel moment.
29. Sur la base des effets indésirables caractéristiques d'un syndrome métabolique notifiés dans tous les essais cliniques portant sur la quétiapine.
30. Au cours des études cliniques, on a observé une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques que constituent le poids, la glycémie et les lipides chez certains patients (voir rubrique 4.4)
31. Voir rubrique 4.6
32. Peut survenir à ou lors de l'initiation du traitement et être associé à l'hypotension et/ou au syncope.
La fréquence est basée sur les effets indésirables rapportés relatifs à la bradycardie et aux événements y étant liés dans tous les essais cliniques avec la quétiapine.
33. Basé sur une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.

On a rapporté des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires, de décès soudain et inexpliqué, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes suite à l'utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme étant des effets liés à cette classe de médicaments.

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 RMI décrits ci-dessus pour les adultes doivent être considérés pour les enfants et les adolescents aussi.

Le tableau suivant reprend les RMI qui se produisent plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (10 – 17 ans) que chez les adultes, ainsi que les RMI qui n'ont pas été identifiés chez les adultes.

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

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

CSO	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Élévations des taux de prolactine ¹	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit	
<i>Affections du système nerveux</i>	Symptômes extrapyramidaux ^{3,4}	Syncope
<i>Affections vasculaires</i>	Augmentations de la tension artérielle ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite

<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Irritabilité ³

- 1 Taux de prolactine (patients < 18 ans): > 20 mcg/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes; > 26 mcg/l (> 1130,428 pmol/l) chez les femmes à tout moment. Moins de 1 % des patients a présenté une augmentation du taux de prolactine de > 100 mcg/l.
- 2 Basé sur des changements supérieurs aux seuils cliniquement significatifs (adaptés selon les critères du National Institutes of Health) ou augmentations de > 20 mmHg pour la pression artérielle systolique ou de > 10 mmHg pour la pression artérielle diastolique à tout moment lors de deux études aiguës (3-6 semaines), contrôlées par placebo, chez les enfants et les adolescents
- 3 Note: La fréquence est compatible à celle observée chez les adultes mais peut être associée à différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents en comparaison des adultes.
4. Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et symptômes signalés résultaient de l'exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, c'est-à-dire somnolence et sédation, tachycardie, hypotension et effets anticholinergiques.

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

Les patients ayant une pathologie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets de surdosage (voir rubrique 4.4 Hypotension orthostatique).

Prise en charge du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas de symptômes sévères, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments, et il est conseillé d'appliquer les procédures de soins intensifs, incluant l'établissement et le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, l'obtention d'une oxygénation et d'une ventilation adéquates, ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire. Même si la prévention de l'absorption en cas de surdosage n'a pas été évaluée, il faut envisager la réalisation d'un lavage gastrique en cas d'empoisonnement sévère, si possible dans l'heure qui suit l'ingestion. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

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

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

Il faut poursuivre une supervision et une surveillance médicale étroite jusqu'au rétablissement du patient.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antipsychotiques; diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines.
Code ATC: N05A H04.

Mécanisme d'Action

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique humain actif, la norquétiapine, interagissent avec de nombreux récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine présentent une affinité pour les récepteurs cérébraux sérotoninergiques (5HT₂) et dopaminergiques D₁ et D₂. On suppose que la combinaison d'antagonisme des récepteurs (sélectivité plus élevée pour les récepteurs 5HT₂ que pour les récepteurs D₂), explique les propriétés antipsychotiques cliniques et la rareté des effets indésirables extrapyramidaux (SEP) de la quétiapine, par rapport aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine ne présentent pas d'affinité notable pour les récepteurs de benzodiazépines, mais ont une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques et alpha¹-adrénergiques, et une affinité modérée pour les récepteurs alpha²-adrénergiques. La quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à élevée pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du TN et l'action agoniste partielle de la norquétiapine au niveau des sites de 5HT_{1A} peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine en tant qu'antidépresseur.

Effets Pharmacodynamiques

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

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

Efficacité Clinique

Schizophrénie

Au cours de trois études cliniques contrôlées par placebo, réalisées chez des patients atteints de schizophrénie avec des doses variables de quétiapine, on n'observait aucune différence concernant l'incidence des SEP ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques, entre les groupes de traitement par quétiapine ou placebo. Une étude contrôlée par placebo, évaluant l'administration de doses fixes de quétiapine comprises entre 75 et 750 mg/jour, n'a révélé aucun signe d'augmentation des SEP ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. L'efficacité à long terme de la quétiapine à libération immédiate en prévention des rechutes de schizophrénie n'a pas été vérifiée par la réalisation d'essais cliniques en aveugle. Dans les essais ouverts effectués sur des patients schizophrènes, la poursuite de la thérapie par quétiapine a cependant efficacement sauvegardé l'amélioration clinique obtenue par le traitement initial, ce qui laisse augurer une certaine efficacité à long terme.

Trouble bipolaire

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

Au cours de deux études de monothérapie, dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine présentait une efficacité supérieure à celle du placebo en termes de réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines. Il n'existe aucune donnée issue d'études de long terme permettant de démontrer l'efficacité de la quétiapine dans la prévention des épisodes ultérieurs maniaques ou dépressifs. Les données sont limitées concernant l'utilisation de quétiapine en association avec le divalproex ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines; néanmoins, la thérapie combinée était bien tolérée. Les données ont révélé l'existence d'un effet additif à 3 semaines. Une seconde étude n'a révélé aucun effet additif à 6 semaines.

Chez les patients répondant au traitement, la dose médiane de quétiapine utilisée en moyenne lors de la dernière semaine était d'environ 600 mg/jour et environ 85 % des patients répondant au traitement recevaient une dose comprise entre 400 et 800 mg par jour.

Lors de 4 études cliniques d'une durée de 8 semaines, réalisées chez des patients ayant des épisodes dépressifs modérés à sévères en cas de trouble bipolaire I ou II, l'efficacité de doses de 300 et 600 mg de quétiapine à libération immédiate était significativement supérieure à celle du placebo, pour les mesures pertinentes suivantes: amélioration moyenne à l'échelle MADRS, avec une réponse définie comme étant une amélioration d'au moins 50 % du score MADRS total, par rapport à la valeur

initiale. Il n'y avait aucune différence concernant l'ampleur de l'effet, entre les patients ayant reçu 300 mg de quétiapine à libération immédiate et ceux ayant reçu une dose de 600 mg.

Lors de la phase de continuation du traitement de deux de ces études, on a démontré que chez les patients ayant répondu au traitement par des doses de 300 ou 600 mg de quétiapine à libération immédiate, le traitement à long terme s'avérait efficace, par rapport au traitement placebo, concernant les symptômes dépressifs mais pas concernant les symptômes maniaques. Lors de deux études de prévention des récurrences évaluant l'utilisation de quétiapine en association avec des stabilisateurs de l'humeur chez des patients ayant des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, l'efficacité de l'association avec la quétiapine s'avérait supérieure à celle des stabilisateurs de l'humeur en monothérapie, en termes d'augmentation du délai de survenue d'une récurrence de tout effet au niveau de l'humeur (épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs). On administrait la quétiapine deux fois par jour, avec une dose totale quotidienne de 400 mg à 800 mg sous forme d'une thérapie combinée avec le lithium ou le valproate.

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

Dans une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention des récurrences chez des patients présentant des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs, la quétiapine s'est révélée supérieure au placebo pour allonger le délai de récurrence des différents états d'humeur (maniaques, mixtes ou dépressifs) chez les sujets présentant un trouble bipolaire de type I. Le nombre de patients présentant un état d'humeur était, respectivement, de 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe lithium. Lors de la comparaison entre la poursuite du traitement par quétiapine et le passage à un traitement par lithium chez les patients ayant répondu à la quétiapine, les résultats indiquaient que le passage au lithium ne semblait pas s'accompagner d'un allongement du délai de récurrence des états d'humeur.

Des études cliniques ont démontré que la quétiapine s'avère efficace dans le traitement de la schizophrénie et de la manie lorsqu'on l'administre deux fois par jour, même si la quétiapine a une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Ce résultat est également confirmé par les données issues d'une étude utilisant la tomographie par émission de positrons (PET), qui a établi que pour la quétiapine, l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ se maintenait 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 essais cliniques portant à court terme et contre placebo sur la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était similaire à celle observée sous placebo (schizophrénie: 7,8 % sous quétiapine contre 8,0% sous placebo; manie bipolaire: 11,2 % sous quétiapine contre 11,4 % sous placebo). Les symptômes extrapyramidaux étaient plus fréquents sous quétiapine que sous placebo dans des essais cliniques portant à court terme et contre placebo sur les dépressions majeure et bipolaire. Dans des essais effectués portant à court terme et contre placebo sur la dépression bipolaire, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % sous quétiapine contre 3,8 % sous placebo. Dans des essais cliniques portant à court terme et contre placebo sur une monothérapie de la dépression majeure, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % sous quétiapine à libération prolongé contre 3,2 % sous placebo. Dans des essais cliniques portant à court terme et contre placebo sur une monothérapie de la dépression majeure chez des patients âgés, l'incidence cumulée des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % sous quétiapine à libération prolongé contre 2,3 % sous placebo. Dans les deux dépressions, majeure et bipolaire, l'incidence des divers effets indésirables (p. ex. acathisie, trouble extrapyramidal, tremblements,

dyskinésie, dystomie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) ne dépassait 4 % dans aucun groupe.

Dans des études (d'une durée de 3 à 8 semaines) effectuées à court terme, à dose fixe (50 à 800 mg/j) et contre placebo, la prise moyenne de poids sous quétiapine variait entre 0,8 kg dans le groupe 50 mg/j et 1,4 kg dans le groupe 600 mg/j (le gain était moindre dans le groupe 800 mg/j), par comparaison avec 0,2 kg sous placebo. Le pourcentage de patients ayant vu leur poids augmenter de 7 % ou plus sous quétiapine oscillait entre 5,3% sous 50 mg/j et 15,5% sous 400 mg/j (le gain était moindre dans les groupes 600 et 800 mg/j), par comparaison avec 3,7% sous placebo.

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

Des essais de prévention de récurrences à plus long terme (d'une durée de 4 à 36 semaines) comportaient une période ouverte pendant laquelle les patients étaient traités par quétiapine, avant d'être randomisés pour recevoir de la quétiapine ou un placebo au cours d'une période d'arrêt randomisé. En ce qui concerne les patients assignés au groupe quétiapine, la prise moyenne de poids enregistrée pendant la période sans insu était de 2,56 kg et passait à 3,22 kg à l'issue de la semaine 48 de la période randomisée, par rapport au poids observé au départ de la période ouverte. En ce qui concerne les patients assignés au groupe placebo, la prise moyenne de poids enregistrée pendant la période sans insu était de 2,39 kg et passait à 0,89 kg à l'issue de la semaine 48 de la période randomisée, par comparaison au poids observé au départ de la période ouverte.

Dans des études contre placebo effectuées sur des patients âgés atteints de psychose liée à une démence, l'incidence des effets cérébrovasculaires indésirables exprimée sur 100 années-patients n'était pas plus élevée sous quétiapine que sous placebo.

Dans tous les essais de monothérapie menés à court terme et contre placebo chez des patients dont le nombre de neutrophiles de départ était $\geq 1.5 \times 10^9/l$, la fréquence d'observation, au moins une fois, d'un nombre de neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % sous quétiapine contre 1,5 % sous placebo. La fréquence des passages à une valeur comprise entre 0,5 et $1,0 \times 10^9/l$ était similaire (0,2 %) sous quétiapine et placebo. Dans tous les essais cliniques (contrôlés par placebo, ouverts, avec comparateur actif, effectués sur des patients dont le nombre de neutrophiles de départ était $\geq 1.5 \times 10^9/l$), la fréquence des passages, en au moins une occasion, à un nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 2,9 % et à un nombre $< 0.5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % sous quétiapine.

Le traitement par quétiapine était associé à des réductions des taux d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des variations de la TSH était de 3,2 % sous quétiapine contre 2,7 % sous placebo. La fréquence des variations réciproques, potentiellement significatives sur le plan clinique, des valeurs de T3 ou T4 et de TSH était faible dans ces essais, et les variations des taux d'hormones thyroïdiennes observées n'étaient pas associées à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique.

La réduction de la T4 totale et de la T4 libre était maximale au cours des six premières semaines de traitement par quétiapine, sans diminution ultérieure en cas de traitement à long terme. Dans environ deux tiers de l'ensemble des cas, l'arrêt du traitement par quétiapine était associé à une inversion des effets sur la T4 totale et la T4 libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataractes/ opacités du cristallin

Dans un essai clinique destiné à comparer le pouvoir cataractogène de la quétiapine (200 à 800 mg/jour) à celui de la rispéridone (2 à 8 mg/jour) chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, le pourcentage de sujets présentant une augmentation du degré d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé sous quétiapine (4 %) que sous rispéridone (10 %), chez les personnes exposées pendant au moins 21 mois.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine ont été étudiées au cours d'une étude de trois semaines, contrôlée par placebo, pour le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des Etats-Unis âgés de 10 à 17 ans). Chez environ 45 % des patients, un TDAH a également été diagnostiqué. De plus, une étude de six semaines, contrôlée par placebo, pour le traitement de la schizophrénie (n= 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a été menée. Dans les deux études, les patients dont on savait qu'ils ne répondaient pas à la quétiapine ont été exclus. Le traitement par quétiapine a été initié à une dose de 50 mg/jour et augmenté à 100 mg/jour le deuxième jour; par la suite, la dose a été titrée à une dose cible (manie 400-600 mg/jour; schizophrénie 400-800 mg/jour) en l'augmentant par paliers de 100 mg/jour donnés deux à trois fois par jour.

Dans l'étude sur la manie, la différence de changement moyen LS par rapport à la référence dans le compte total YMRS (actif moins placebo) s'élevait à -5,21 pour la quétiapine à raison de 400 mg/jour et -6,56 pour la quétiapine à raison de 600 mg/jour. Les taux de réponse (amélioration YMRS \geq 50 %) étaient de 64 % pour la quétiapine à raison de 400 mg/jour, 58 % pour 600 mg/jour et 37 % pour le placebo.

Dans l'étude sur la schizophrénie, la différence de changement moyen LS par rapport à la référence dans le compte total PANSS (actif moins placebo) s'élevait à -8,16 pour la quétiapine à raison de 400 mg/jour et à -9,29 pour la quétiapine à raison de 800 mg/jour. Ni les régimes de doses faibles (400 mg/jour) ni ceux de doses élevées (800 mg/jour) de quétiapine n'étaient supérieurs au placebo en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant une réponse, défini comme une diminution de \geq 30 % par rapport à la référence dans le compte total PANSS. Des doses plus élevées, tant pour la manie que pour la schizophrénie, ont entraîné une diminution numérique des taux de réponse.

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

Aucune donnée n'est disponible sur l'entretien de l'effet ou la récurrence de la prévention dans ce groupe d'âge.

Sécurité clinique

Dans les études pédiatriques à court terme avec la quétiapine décrites ci-dessus, la fréquence de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif comparé au placebo était de 12,9 % contre 5,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, 3,6 % contre 1,1 % dans l'étude sur la manie bipolaire et 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. La fréquence de prise de poids \geq 7 % par rapport au poids initial dans le bras actif comparé au placebo était de 17 % contre 2,5 % dans les études sur la schizophrénie et la manie bipolaire, et de 13,7 % contre 6,8 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. La fréquence d'événements de type suicidaire dans le bras actif comparé au placebo était de 1,4 % contre 1,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, de 1,0 % contre 0 % dans l'étude sur la manie bipolaire, et de 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la dépression bipolaire. Durant une phase prolongée de suivi post-thérapeutique de l'étude sur la dépression bipolaire sont survenus deux événements supplémentaires de type suicidaire chez deux patients; l'un de ces patients recevait de la quétiapine au moment de l'évènement.

Sécurité à long terme

Des données de sécurité supplémentaires ont été fournies suite à une extension des essais importants de 26 semaines en ouvert (n= 380 patients), utilisant une dose de quétiapine flexible allant de 400 à 800 mg/jour. On a rapporté une augmentation de la pression artérielle chez les enfants et les adolescents; tandis qu'une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En ce qui concerne la prise de poids, avec un réajustement sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la référence de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif; 18,3 % des patients qui ont été traités par quétiapine pour une durée d'au moins 26 semaines ont répondu à ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée et largement métabolisée. La prise de nourriture n'influence pas de manière significative la biodisponibilité de la quétiapine. Les concentrations maximales molaires à l'état d'équilibre du métabolite actif norquétiapine constituent 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Les pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires pour l'intervalle des doses approuvées.

Distribution

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

Biotransformation

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

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

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

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

Élimination

Les demi-vies d'élimination de la quétiapine et de la norquétiapine avoisinent les 7 et 12 heures, respectivement.

La fraction molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'être humain, la norquétiapine, est excrétée dans l'urine dans une proportion < 5 %.

Populations spéciales

Sexe

La cinétique de la quétiapine est semblable chez les hommes et les femmes.

Personnes âgées

La clairance moyenne de la quétiapine est environ 30 à 50 % plus faible chez les personnes âgées que chez les adultes âgés de 18 à 65 ans.

Insuffisance rénale

La clairance moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73m²), mais les valeurs individuelles de la clairance sont comprises dans la fourchette observée chez le sujet normal.

Insuffisance hépatique

La clairance moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25 % chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique avérée (cirrhose alcoolique stable). Comme la quétiapine est largement métabolisée par le foie, il faut s'attendre à une élévation de ses taux plasmatiques dans la population souffrant d'insuffisance hépatique. Des adaptations posologiques peuvent donc s'imposer chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 9 enfants de 10 à 12 ans et 12 adolescents, soumis à un traitement stable par 400 mg de quétiapine deux fois par jour. A l'état d'équilibre, les taux plasmatiques (normalisés par rapport à la dose) de la substance mère, la quétiapine, observés chez les enfants et les adolescents (10 à 17 ans) étaient, de façon générale, similaires à ceux constatés chez l'adulte, même si la C_{max} était située, chez les enfants, à l'extrémité supérieure de la fourchette observée chez l'adulte. Par comparaison avec la situation chez l'adulte, l'ASC et la C_{max} du métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus élevées d'environ 62 et 49 %, respectivement, chez les enfants (10 à 12 ans), et de 28 et 14 %, respectivement, chez les adolescents (13 à 17 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'une série d'études de génotoxicité réalisées en milieu *in vitro* et *in vivo*, on n'a observé aucun élément indiquant une génotoxicité. Chez des animaux de laboratoire, à un niveau d'exposition cliniquement significatif, on a observé les anomalies suivantes qui n'ont pas encore été confirmées à ce jour lors des études cliniques de long terme:

Chez le rat, on a observé une pigmentation de la glande thyroïde; chez le singe *Cynomolgus* on a observé une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une réduction des taux plasmatiques T₃, une diminution des concentrations d'hémoglobine ainsi qu'une réduction du nombre de globules rouges et blancs; et chez le chien, on a observé une opacité cornéenne et une cataracte. (En ce qui concerne les cataractes/opacités du cristallin, voir rubrique 5.1.)

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

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, une réduction marginale de la fertilité mâle et des pseudo-gestations, une prolongation du dioestrus, une augmentation de l'intervalle précoïtal et un taux réduit de gestations ont été observées. Ces effets sont liés à une élévation des taux de prolactine, et ne sont pas directement pertinents pour les êtres humains en raison de différences spécifiques aux espèces en termes de contrôle hormonal de la reproduction.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Quetiapine EG 25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé:

Hydrogénophosphate de calcium
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Povidone K 27 - 32
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé:

Hypromellose 6cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Quetiapine EG 100 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé:

Hydrogénophosphate de calcium
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Povidone K 27 - 32
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé:

Hypromellose 6cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Oxyde de fer jaune (E172)

Quetiapine EG 200 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé:

Hydrogénophosphate de calcium
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Povidone K 27 - 32
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé:

Hypromellose 5cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

Quetiapine EG 300 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé:

Hydrogénophosphate de calcium
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (Type A)
Povidone K 27 - 32
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé:
Hypromellose 5cP
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Quetiapine EG 25 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVdC/Aluminium:

Plaquette: 6, 10, 20, 30, 50, 60 et 100 comprimés.

Emballage hospitalier: 50 comprimés.

Quetiapine EG 100 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVdC/Aluminium:

Plaquette: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 et 180 comprimés.

Emballage hospitalier: 50 comprimés.

Quetiapine EG 200 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVdC/Aluminium:

Plaquette: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 et 180 comprimés.

Emballage hospitalier: 50 comprimés.

Quetiapine EG 300 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en PVC/PE/PVdC/Aluminium:

Plaquette: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 et 180 comprimés.

Emballage hospitalier: 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA - Esplanade Heysel b22 - 1020 Bruxelles

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Quetiapine EG 25 mg comprimés pelliculés	: BE340995
Quetiapine EG 100 mg comprimés pelliculés	: BE341004
Quetiapine EG 200 mg comprimés pelliculés	: BE341013
Quetiapine EG 300 mg comprimés pelliculés	: BE341022

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14/05/2009

Date de dernier renouvellement: 18/04/2012

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2022