

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25, 100, 200 ou 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

#### Excipients à effet notoire:

25 mg: chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de lactose et 0,031 mg de laque aluminium jaune orangé S (E110).

100 mg: chaque comprimé pelliculé contient 57 mg de lactose et 0,124 mg de laque aluminium jaune orangé S (E110).

200 mg: chaque comprimé pelliculé contient 113 mg de lactose.

300 mg: chaque comprimé pelliculé contient 170 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

25 mg: comprimé pelliculé rond, biconvexe, orange clair, portant la mention "25" gravée sur une face et sans mention sur l'autre.

100 mg: comprimé pelliculé rond, biconvexe, orange clair, portant la mention "100" gravée sur une face et sans mention sur l'autre.

200 mg: comprimé pelliculé rond, biconvexe, blanc à blanc cassé, portant la mention "200" gravée sur une face et sans mention sur l'autre.

300 mg: comprimé pelliculé, en forme de capsule, biconvexe, jaune pâle, portant la mention "300" gravée sur une face et sans mention sur l'autre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

La quétiapine est indiquée dans:

- Traitement de la schizophrénie
- Traitement du trouble bipolaire, notamment :
  - pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire
  - pour le traitement des épisodes de dépression majeure associés au trouble bipolaire
  - pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs chez les patients atteints d'une dépression bipolaire qui auparavant ont répondu au traitement par quétiapine.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Différents schémas d'administration existent dans chaque indication. Il faut dès lors s'assurer que les patients reçoivent des renseignements précis sur la dose appropriée à leur affection.

### **Adultes**

#### Traitement de la schizophrénie

Pour le traitement de schizophrénie, la quétiapine doit être administrée deux fois par jour. 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).

A partir du jour 4, la dose sera progressivement titrée à la dose habituellement efficace de 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient, la dose pourra être adaptée dans une fourchette allant de 150 à 750 mg/jour.

#### Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères chez un trouble bipolaire

Pour le traitement des épisodes associés au trouble bipolaire, la quétiapine doit être administrée deux fois par jour. La dose quotidienne totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de 100 mg (jour 1), 200 mg (jour 2), 300 mg (jour 3) et 400 mg (jour 4). L'adaptation ultérieure des doses, jusqu'à un maximum de 800 mg/jour au jour 6, se fera par paliers ne dépassant pas 200 mg/jour.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient, la dose pourra être adaptée dans une fourchette allant de 200 à 800 mg/jour. La dose habituellement efficace se situe dans la fourchette de 400 à 800 mg/jour.

#### Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre du trouble bipolaire

La quétiapine doit être administrée une fois par jour au coucher. 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). La dose quotidienne recommandée est de 300 mg. Les essais cliniques n'ont mis en évidence aucun bénéfice supplémentaire dans le groupe 600 mg par rapport au groupe 300 mg (voir rubrique 5.1).

Toutefois, certains patients peuvent tirer profit d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg doivent être instaurées par *des médecins* expérimentés dans le traitement du trouble bipolaire. En cas de problèmes de tolérance, les essais cliniques laissent penser qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée chez certains patients.

#### Prévention des récurrences dans le cadre du trouble bipolaire

En vue de prévenir la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs associés au trouble bipolaire, les patients qui ont répondu à la quétiapine lors du traitement aigu du trouble bipolaire continueront à recevoir la même dose. La dose pourra ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient, dans l'intervalle de dose de 300 à 800 mg à administrer en deux prises par jour. Il importe d'utiliser la dose efficace la plus faible possible en traitement d'entretien.

#### Sujets âgés

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, la quétiapine doit s'utiliser avec prudence chez les patients âgés, en particulier en début de traitement. L'augmentation des doses peut devoir se faire plus lentement et la dose thérapeutique quotidienne peut devoir être réduite par rapport à celle utilisée chez des patients plus jeunes, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle des patients. La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50% chez les patients âgés par rapport à des 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*

L'utilisation de quétiapine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation dans ce groupe d'âge. Les données disponibles issues d'études cliniques contrôlées par placebo sont décrites dans les rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

#### *Insuffisants rénaux*

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Insuffisants hépatiques*

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. Par conséquent elle doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier en début de traitement.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique documentée doivent commencer le traitement à la dose de 25 mg/jour. La dose faut être augmentée chaque jour, par paliers de 25-50 mg par jour jusqu'à atteindre une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle des patients.

#### Mode d'administration

Voie orale.

La quétiapine peut être administrée avec ou sans aliments.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, comme les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.5.).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Etant donné que la quétiapine présente plusieurs indications, son profil de sécurité doit être étudié en fonction du diagnostic de chaque patient et de la dose administrée.

#### Population pédiatrique

L'utilisation de quétiapine est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation dans ce groupe d'âge. Des études cliniques ont démontré qu'en plus du profil de sécurité connu qui a été identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables survenaient à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation des taux sériques de prolactine, vomissement, rhinite et syncope) ou pourraient avoir des implications différentes chez les enfants et adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un seul effet indésirable n'ayant pas été observé au cours des études réalisées chez les adultes a été identifié (augmentation de la tension artérielle). Chez les enfants et les adolescents, des modifications des tests de fonction thyroïdienne ont également été observés.

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.

Au cours d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées chez des enfants et des adolescents, la quétiapine était associée à une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux (SEP), par rapport au placebo chez des patients traités pour une schizophrénie et une manie bipolaire (voir rubrique 4.8).

#### Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression dans le cadre d'un trouble bipolaire est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (incidents de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Etant donné qu'il est possible qu'aucune amélioration ne survienne pendant les premières semaines du traitement ou plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite tant que cette amélioration n'est pas survenue. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut s'accroître au cours des stades précoces de la guérison.

De plus, les médecins doivent tenir compte du risque potentiel d'incidents de type suicidaire après un arrêt brutal du traitement par quétiapine, en raison des facteurs de risque connus pour la maladie traitée. D'autres affections psychiatriques contre lesquelles la quétiapine est prescrite peuvent également être associées à une aggravation du risque d'événements de type suicidaire. Ces affections peuvent en outre accompagner des épisodes dépressifs majeurs. Il convient donc, quand on traite des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs, d'observer les mêmes précautions que celles qu'on applique au traitement d'autres troubles psychiatriques.

On sait que les patients qui comptent des antécédents d'événements de type suicidaire ou qui présentent une importante idéation suicidaire avant de commencer leur traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentative de suicide et qu'ils doivent donc être étroitement suivis pendant leur thérapie. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo et portant sur l'utilisation de médicaments antidépresseurs chez des patients adultes présentant des affections psychiatriques a révélé une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs par comparaison au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux qui sont à haut risque, doit donc doubler la thérapie médicamenteuse, surtout en début de traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leurs aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller attentivement toute aggravation clinique, apparition de comportements ou de pensées suicidaires ou modification inhabituelle du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients ayant des épisodes dépressifs majeurs en cas de trouble bipolaire, un risque accru d'incidents de type suicidaire a été observé chez de jeunes adultes de moins de 25 ans ayant été traités par quétiapine, par rapport à ceux ayant reçu le placebo (respectivement 3,0 % contre 0 %). Une étude rétrospective sur la quétiapine basée sur une population pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur a montré une augmentation du risque de suicide et d'automutilation chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédent d'automutilation durant l'utilisation de la quétiapine avec d'autres anti-dépresseurs.

#### Risque métabolique

Etant donné le risque observé d'une aggravation de leur profil métabolique, y compris des variations du poids, de la glycémie (voir hyperglycémie) et des lipides, observées dans les études cliniques, les paramètres métaboliques du patient devraient être évalués au moment de l'initiation du traitement et des changements dans ces paramètres devraient être contrôlés régulièrement pendant le traitement.

L'aggravation de ces paramètres doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée (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 des épisodes dépressifs majeurs en cas de trouble bipolaire (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de quétiapine a été associée à l'apparition d'une acathésie, caractérisée par une agitation et un besoin de bouger subjectivement désagréables ou pénibles et s'accompagnant souvent d'une incapacité de rester tranquillement assis ou debout. Ce phénomène survient surtout au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui contractent ces symptômes, une élévation de la dose peut s'avérer délétère.

#### Dyskinésie tardive

Si des signes ou symptômes de dyskinésie tardive apparaissent, on envisagera une réduction de la dose ou l'arrêt de l'administration de quétiapine. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même apparaître après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

#### Somnolence et étourdissements

Le traitement par quétiapine a été associé à la survenue d'une somnolence et de symptômes apparentés tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Au cours d'études cliniques évaluant le traitement de patients atteints d'une dépression bipolaire, les premiers symptômes survenaient généralement durant les 3 premiers jours du traitement et étaient principalement d'intensité légère à modérée. Les patients présentant une somnolence sévère peuvent nécessiter des contacts plus fréquents, pendant minimum les 2 semaines suivant le début 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 l'hypotension orthostatique et aux étourdissements qui lui sont liés (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement pendant la période initiale d'ajustement de la dose. Cela pourrait augmenter la fréquence des blessures accidentelles (chutes), en particulier dans la population âgée. Dès lors, il faut conseiller aux patients de se montrer prudents tant qu'ils ne se sont pas familiarisés avec les éventuels effets du médicament.

La quétiapine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire documentée ou toute autre affection prédisposant à l'hypotension. Dans le cas d'une hypotension orthostatique, on envisagera une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive, particulièrement chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

#### Syndrome d'apnée du sommeil

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

#### Crises épileptiques

Dans les études cliniques contrôlées, aucune différence n'a été observée au plan de l'incidence des crises épileptiques chez les patients traités par quétiapine ou par placebo. Aucune donnée n'est disponible à propos de l'incidence des convulsions chez les patients présentant un antécédent de troubles convulsifs. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents de crises épileptiques (voir rubrique 4.8).

### Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé aux traitements antipsychotiques, y compris la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de l'état mental, une rigidité musculaire, une instabilité autonome et une augmentation de la créatine-phosphokinase. Dans ce cas, on arrêtera l'administration de quétiapine et on instaurera un traitement adéquat.

### Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Quetiapine Teva et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doit être envisagée en fonction de la sévérité des symptômes.

### Neutropénie sévère et agranulocytose

Une neutropénie sévère (taux de neutrophiles  $<0,5 \times 10^9/l$ ) a été rapportée dans les études cliniques sur la quétiapine. La plupart des cas de neutropénie sévère sont apparus dans les premiers mois de traitement par quétiapine. Il n'y avait aucun rapport apparent avec la dose administrée. Pendant l'expérience post-mise sur le marché, quelques cas étaient mortels. Les possibles facteurs de risque pour la neutropénie sont un faible taux préexistant de globules blancs et des antécédents de neutropénie médicamenteuse. Cependant, certains cas sont survenus chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Chez les patients dont le taux de neutrophiles est  $<1,0 \times 10^9/l$ , l'administration de quétiapine doit être arrêtée. On recherchera des signes et symptômes d'infection et on surveillera les taux de neutrophiles (jusqu'à ce qu'ils dépassent  $1,5 \times 10^9/l$ ) (voir rubrique 5.1).

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

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

### Effets anticholinergiques (muscariniques)

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

### Interactions

Voir rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine avec un puissant inducteur des enzymes hépatiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne diminue de manière substantielle la concentration plasmatique de quétiapine, ce qui pourrait affecter l'efficacité du traitement par quétiapine. Chez les patients qui reçoivent un inducteur des enzymes hépatiques, on n'instaurera de traitement par quétiapine que si le médecin considère que les bénéfices de la quétiapine sont supérieurs aux risques liés à l'abandon de l'inducteur des enzymes hépatiques. Il est important qu'une quelconque modification de l'inducteur se fasse de manière graduelle et qu'il soit, si nécessaire, remplacé par un non-inducteur (par ex. du valproate sodique).

### Poids

Chez les patients traités par quétiapine, une prise de poids a été rapportée. Contrôler le poids des patients et traiter la prise de poids d'une manière cliniquement indiquée, conformément aux directives en vigueur concernant les antipsychotiques (voir rubrique 4.8 et 5.1).

### Hyperglycémie

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

### Lipides

Au cours d'études cliniques réalisées avec la quétiapine, des élévations des taux de triglycérides et de cholestérol LDL et total ont été observées (voir rubrique 4.8), ainsi que des diminutions des taux de cholestérol HDL. Ces modifications des taux de lipides doivent faire l'objet d'un traitement cliniquement adéquat.

### Allongement du QT

Dans les études cliniques et lors de l'utilisation conformément au RCP, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant des intervalles QT absolus. Pendant la période post-marketing, un allongement de l'intervalle QT a été mentionné en cas d'utilisation de doses thérapeutiques de quétiapine (voir rubrique 4.8) et en cas de surdosage (voir rubrique 4.9). Comme avec d'autres antipsychotiques, on fera preuve de prudence lorsque la quétiapine est prescrite à des patients souffrant de maladie cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur si l'on prescrit la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec d'autres neuroleptiques, en particulier chez les sujets âgés, chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

### Cardiomyopathie et myocardite

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

### Réactions cutanées sévères

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

#### Arrêt du traitement

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

#### Patients âgés présentant une psychose démentielle

La quétiapine n'est pas approuvée pour le traitement de la psychose démentielle.

Dans les études randomisées contrôlées contre placebo conduites dans une population démente, on a observé une augmentation de pratiquement 300% du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires lors de l'utilisation de certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme de cette augmentation du risque est mal connu. Une augmentation du risque ne peut pas être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations. La quétiapine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Dans une méta-analyse portant sur les antipsychotiques atypiques, il est apparu que les sujets âgés souffrant de psychose démentielle couraient un risque de décès majoré par rapport aux patients sous placebo. Dans deux études de 10 semaines contrôlées contre placebo conduites dans la même population (n=710; âge moyen: 83 (56-99) ans), l'incidence de la mortalité chez les patients traités par quétiapine était de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Dans ces études, les patients sont décédés de toute une série de causes consistantes avec ce que l'on pouvait attendre dans cette population.

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

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

#### Dysphagie

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

#### Constipation et obstruction intestinale

La constipation est un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez les patients à plus haut risque d'obstruction intestinale, incluant ceux

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

#### Thromboembolie veineuse (TEV)

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

#### Pancréatite

La pancréatite a été signalée dans les essais cliniques et depuis la mise sur le marché, mais aucune relation causale n'a été établie. Certains rapports émis depuis la mise sur le marché signalent que de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à un risque de pancréatite, comme une augmentation des triglycérides (voir rubrique 4.8), la présence de lithiases biliaires et une consommation excessive d'alcool.

#### Informations supplémentaires

Les données concernant l'utilisation de la quétiapine en association avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus, modérés à sévères sont limitées; le traitement combiné était cependant bien toléré (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont montré un effet additif à la semaine 3.

#### Mauvaise utilisation et abus:

Des cas de mésusage et d'abus ont été rapportés. La prudence peut être de rigueur lors de la prescription de quétiapine aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

#### Excipient(s)

##### *Lactose*

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

##### *Sodium*

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

25 mg et 100 mg:

*Jaune orangé S*

Ce médicament contient du colorant azoïque jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

La quétiapine agissant essentiellement sur le système nerveux central, la prudence s'impose en cas d'association avec d'autres médicaments à action centrale et avec de l'alcool.

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

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

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme cytochrome P450-médié de la quétiapine. Dans une étude d'interaction conduite sur des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de quétiapine (à la dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, a augmenté de 5 à 8 fois l'AUC de la quétiapine. Sur base de ces éléments, l'utilisation concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs de la CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement par quétiapine.

Dans une étude à doses multiples conduite en vue d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée avant et pendant un traitement par carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques), la co-administration de carbamazépine augmentait significativement la clairance de la quétiapine. Cette augmentation de la clairance s'est soldée par une diminution de l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'AUC) à 13% en moyenne de l'exposition lors de l'administration de quétiapine seule, bien qu'un effet plus important ait été observé chez certains patients. Suite à cette interaction, il peut y avoir diminution des concentrations plasmatiques, ce qui pourrait affecter l'efficacité du traitement par quétiapine.

La co-administration de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur des enzymes microsomiales) a provoqué une forte augmentation (environ 450%) de la clairance de la quétiapine. Chez les patients qui reçoivent un inducteur des enzymes hépatiques, on n'instaurera de traitement par quétiapine que si le médecin traitant considère que les bénéfices de la quétiapine sont supérieurs aux risques liés à l'abandon de l'inducteur des enzymes hépatiques. Il est important qu'une quelconque modification de l'inducteur se fasse de manière graduelle et qu'il soit, si nécessaire, remplacé par un non-inducteur (par ex. du valproate sodique) (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'était pas significativement modifiée par la co-administration des antidépresseurs imipraminiques (un inhibiteur connu de la CYP 2D6) ou fluoxétine (un inhibiteur connu de la CYP 3A4 et de la CYP 2D6).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'était pas significativement modifiée par la co-administration des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a induit une augmentation d'environ 70% de la clairance de la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine n'était pas modifiée après co-administration avec de la cimétidine.

La pharmacocinétique du lithium n'était pas modifiée en cas de co-administration avec de la quétiapine.

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

La pharmacocinétique du valproate sodique et de la quétiapine n'était pas modifiée de manière cliniquement significative en cas de co-administration. Une étude rétrospective des enfants et adolescents, traités par du valproate, de la quétiapine, ou tous les deux, a démontré une incidence plus élevée de leucopénie et neutropénie dans le groupe de combinaison, par rapport au groupe de monothérapie.

Des études formelles d'interaction avec les médicaments cardiovasculaires couramment utilisés n'ont pas été réalisées.

On fera preuve de prudence lorsque la quétiapine est utilisée en même temps que des produits connus pour provoquer des troubles électrolytiques ou augmenter l'intervalle QT.

Des cas ont été signalés de résultats faussement positifs lors de dosages immuno-enzymatiques de méthadone et d'antidépresseurs tricycliques chez des patients qui avaient pris de la quétiapine. Une confirmation des résultats douteux des dépistages immuno-enzymatiques par une technique chromatographique appropriée est dès lors recommandée.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

###### *Premier trimestre*

Le nombre modéré de données publiées sur l'exposition durant la grossesse (c'est-à-dire entre 300 et 1000 grossesses), incluant des rapports individuels et quelques études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformation due au traitement. Cependant, d'après toutes les données disponibles, aucune conclusion ne peut être établie. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devra être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus.

###### *Troisième trimestre*

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

##### Allaitement

D'après des données très limitées issues de rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel, l'excrétion de la quétiapine à des doses thérapeutiques ne semble pas constante. En raison du manque de données robustes, la décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement par la quétiapine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

##### Fertilité

Chez l'Homme, les effets de la quétiapine sur la fertilité n'ont pas été établis. Des effets liés à une augmentation des taux de prolactine ont été observés chez le rat, bien qu'ils ne soient pas directement transposables à l'Homme (voir rubrique 5.3).

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

La quétiapine agissant essentiellement sur le système nerveux central, elle peut interférer avec les activités qui requièrent de la vigilance mentale. Il faut dès lors conseiller aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines tant que leur sensibilité individuelle à ces effets n'est pas connue.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec la quétiapine ( $\geq 10\%$ ) sont une somnolence, des vertiges, céphalées, de la sécheresse de bouche, des symptômes de sevrage (à l'arrêt du traitement),

augmentation des concentrations sériques de triglycérides, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

Les incidences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont reprises dans le tableau ci-dessous (Tableau 1), au format recommandé par le Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

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

Les fréquences des effets indésirables sont classées de la manière suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  jusqu'à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  jusqu'à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  jusqu'à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Hémoglobine diminuée <sup>22</sup>	Leucopénie <sup>1, 28</sup> , neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés <sup>27</sup>	Neutropénie <sup>1</sup> , thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuées <sup>13</sup>	Agranulocytose <sup>26</sup>		
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique <sup>5</sup>	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie <sup>15</sup> , diminution de la T <sub>4</sub> totale <sup>24</sup> , diminution de la T <sub>4</sub> libre <sup>24</sup> , diminution de la T <sub>3</sub> totale <sup>24</sup> , augmentation de la TSH <sup>24</sup>	Diminution de la T <sub>3</sub> libre <sup>24</sup> , hypothyroïdie <sup>21</sup>		Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation des taux sériques de triglycérides <sup>10,30</sup> , élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) <sup>11,30</sup> , diminution du cholestérol HDL <sup>17,30</sup> , gain pondéral <sup>8,30</sup>	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques <sup>6,30</sup>	Hyponatrémie <sup>19</sup> , diabète sucré <sup>1,5</sup> , exacerbation d'un diabète pré-existant	Syndrome métabolique <sup>29</sup>		
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idées		Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le		

		suicidaires et comportement suicidaire <sup>20</sup>		sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation		
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensation vertigineuse <sup>4, 16</sup> , somnolence <sup>2,1 6</sup> , maux de tête, symptômes extrapyramidaux <sup>1, 21</sup>	Dysarthrie	Convulsions <sup>1</sup> , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive <sup>1,5</sup> , syncope <sup>4,16</sup> , état confusionnel			
<i>Affections oculaires</i>		Vision voilée				
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie <sup>4</sup> , palpitations <sup>23</sup>	Allongement du QT <sup>1,12, 18</sup> bradycardie <sup>32</sup>			Cardiomyopathie et myocardite
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique <sup>4,16</sup>		Thromboembolies veineuses <sup>1</sup>		Accident vasculaire cérébral <sup>33</sup>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée <sup>23</sup>	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche	Constipation, dyspepsie, vomissements <sup>25</sup>	Dysphagie <sup>7</sup>	Pancreatite <sup>1</sup> , obstruction intestinale/iléus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) <sup>3</sup> , élévation des taux de gamma-GT <sup>3</sup>	Elévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) <sup>3</sup>	Jaunisse <sup>5</sup> , hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angiodème <sup>5</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), Vascularite cutanée
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Rétention urinaire			
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>						Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né <sup>31</sup>
<i>Affections des organes de</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement		

<i>reproduction et du sein</i>				mammaire, trouble menstruel		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (arrêt du Traitement) <sup>1,9</sup>	Légère asthénie, œdème périphérique irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neuroleptiques <sup>1</sup> , hypothermie <sup>1</sup>		
<i>Investigations</i>				Elévation du taux de créatine phosphokinase sanguine <sup>14</sup>		

<sup>1</sup> Voir rubrique 4.4.

<sup>2</sup> Une somnolence est possible, habituellement au cours des deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement avec la poursuite de l'administration de quetiapine.

<sup>3</sup> Des élévations asymptomatiques des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou de la gamma-GT ont été observées chez certains patients auxquels de la quetiapine avait été administrée (passage de valeurs normales à plus de 3 x la LSN à un moment quelconque). Ces augmentations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par quetiapine.

<sup>4</sup> Comme d'autres antipsychotiques dotés d'une activité anti- alpha 1-adrénérge, la quetiapine peut fréquemment induire une hypotension orthostatique avec vertiges, tachycardie et, chez certains patients, syncope, en particulier au cours de la phase initiale de titration de la dose (voir rubrique 4.4).

<sup>5</sup> Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables ne se base que sur les données récoltées après la commercialisation du médicament.

<sup>6</sup> Glycémie à jeun  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) ou glycémie non-à jeun  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) à au moins une occasion.

<sup>7</sup> Avec la quetiapine, une augmentation du degré de dysphagie par rapport au placebo n'a été observée qu'au cours des études cliniques évaluant la dépression bipolaire.

<sup>8</sup> Sur base d'une augmentation du poids corporel  $> 7\%$  par rapport à l'état initial. Survient principalement pendant les premières semaines du traitement chez l'adulte.

<sup>9</sup> La fréquence des symptômes de sevrage suivants était la plus élevée au cours des études cliniques contrôlées par placebo réalisées durant la phase aiguë d'une monothérapie et évaluant les symptômes de sevrage : insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité. L'incidence de ces réactions se réduisait significativement 1 semaine après l'arrêt du traitement.

<sup>10</sup> Triglycérides  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (patients  $\geq 18$  ans) ou  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (patients  $< 18$  ans), à au moins un moment.

<sup>11</sup> Cholestérol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (patients  $\geq 18$  ans) ou  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (patients  $< 18$  ans), à au moins un moment. Une augmentation des taux de cholestérol LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) a été très fréquemment observée. Chez les patients présentant cette modification, la variation moyenne était de 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

<sup>12</sup> Voir tableau ci-dessous

<sup>13</sup> Nombre de plaquettes  $\leq 100 \times 10^9/l$ , à au moins un moment

<sup>14</sup> Sur base de cas d'effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques, augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase non associée à un syndrome malin des neuroleptiques

<sup>15</sup> Taux de prolactine (patients  $> 18$  ans) :  $> 20 \mu g/l$  ( $> 869,56$  pmol/l) chez les hommes ;  $> 30 \mu g/l$  ( $> 1304,34$  pmol/l) chez les femmes, à tout moment.

<sup>16</sup> Peut donner lieu à des chutes.

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> Fréquence des patients ayant un déplacement de QTc de  $< 450$  msec à  $\geq 450$  msec avec une augmentation  $\geq 30$  msec. Au cours d'études contrôlées par placebo réalisées avec la quetiapine, la

- variation moyenne et la fréquence des patients présentant une variation à un niveau cliniquement significatif sont comparables entre la quétiapine et le placebo.
- 19 Passage de  $> 132$  mmol/l à  $\leq 132$  mmol/l, à au moins un moment.
  - 20 Des cas de pensées et de comportements suicidaires ont été signalés pendant ou peu après un traitement par quétiapine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
  - 21 Voir rubrique 5.1
  - 22 Une diminution de l'hémoglobine à  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) chez des sujets de sexe masculin et à  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) chez des sujets de sexe féminin, en au moins une occasion, a été observée chez 11 % des patients traités par quétiapine dans tous les essais, y compris les périodes d'extension sans insu. Chez ces patients, la diminution maximale moyenne de l'hémoglobine était à tout moment de -1,50 g/dl.
  - 23 Ces cas survenaient souvent dans le contexte d'une tachycardie, d'étourdissements, d'une hypotension orthostatique et/ou d'une maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
  - 24 Sur la base des passages de valeurs de départ normales à des valeurs d'importance clinique potentielle à un moment quelconque après le départ dans tous les essais. Les variations significatives de la  $T_4$  totale, de la  $T_4$  libre, de la  $T_3$  totale et libre sont définies comme les valeurs  $< 0,8 \times \text{LIN}$  (pmol/l), et celles de la TSH comme les valeurs  $> 5$  mUI/l en un quelconque moment.
  - 25 Sur la base de l'augmentation de la fréquence des vomissements chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans).
  - 26 Passage du nombre de neutrophiles d'une valeur  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  au départ à  $< 0,5 \times 10^9/l$  à n'importe quel moment du traitement et d'après le nombre de patients ayant présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) et une infection lors de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).
  - 27 Sur la base des passages de valeurs de départ normales à des valeurs d'importance clinique potentielle à un moment quelconque après le départ dans tous les essais. Les valeurs significatives des éosinophiles sont définies comme les valeurs  $> 1 \times 10^9$  cellules/l à n'importe quel moment.
  - 28 Sur la base des passages de valeurs de départ normales à des valeurs d'importance clinique potentielle à un moment quelconque après le départ dans tous les essais. Les valeurs significatives des GB sont définies comme les valeurs  $\leq 3 \times 10^9$  cellules/l à n'importe quel moment.
  - 29 Sur la base des notifications de cas indésirables de syndrome métabolique dans tous les essais cliniques ayant porté sur 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 présenter pendant ou auprès de l'initiation du traitement et est associé à une hypotension et / ou une syncope. Fréquence basée sur rapports d'effets indésirables de la bradycardie et des effets liés dans tous les études cliniques avec la quétiapine.
  - 33 Basé sur une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.

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

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

#### Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents, tenir compte des mêmes effets indésirables que ceux décrits ci-dessus pour les adultes.

Le tableau suivant fournit un résumé des effets indésirables survenant à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) qu'au sein de la population adulte, ou les effets indésirables n'ayant pas été identifiés dans la population adulte.

**Tableau 2 Effets indésirables chez les enfants et adolescents associés au traitement avec la quétiapine qui se produisent à une fréquence plus élevée que chez les adultes, ou non identifiés dans la population adulte.**

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

SOC	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Augmentation des taux de prolactine <sup>1</sup>	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit	
<i>Affections du système nerveux</i>	Symptômes extrapyramidaux <sup>3,4</sup>	Syncope
<i>Affections vasculaires</i>	Augmentation de la tension artérielle <sup>2</sup>	
<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 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Taux de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes ; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) chez femmes, à tout moment. Moins de 1 % des patients présentaient une augmentation des taux de prolactine > 100 µg/l.

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

<sup>3</sup> Remarque : La fréquence correspond à la fréquence observée chez les adultes, mais chez les enfants et les adolescents, elle peut être associée à d'autres implications cliniques que chez les adultes.

<sup>4</sup> Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

**4.9 Surdosage**

**Symptômes**

De façon générale, les signes et symptômes signalés étaient ceux qui résultent de l'exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, à savoir la somnolence et la sédation, la tachycardie, l'hypotension et effets anticholinergiques.

Le surdosage peut induire un allongement du QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, une dépression respiratoire, une rétention urinaire, une confusion mentale, un délire et/ou une agitation, un coma et un décès. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire

préexistante sévère peuvent courir un risque majoré d'effets du surdosage (voir rubrique 4.4 Hypotension orthostatique).

### **Prise en charge du surdosage**

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas de signes sévères, la possibilité que plusieurs médicaments soient impliqués doit être envisagée et des procédures de soins intensifs sont conseillées, dont le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, une oxygénation et une ventilation adéquate et la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire.

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

Bien que la prévention de l'absorption d'une dose excessive n'ait pas été étudiée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas d'intoxication sévère, et s'il peut être effectué, ce doit être dans l'heure qui suit l'ingestion. L'administration de charbon activé doit être envisagée.

En cas de surdosage en quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée par des mesures appropriées, de type administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques. L'adrénaline et la dopamine doivent être évitées, puisque une bêta-stimulation peut aggraver l'hypotension dans le contexte de l'alphabloccage induit par la quétiapine.

Un contrôle médical étroit et une surveillance doivent être maintenus jusqu'à ce que le patient récupère.

## **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 actif dans le plasma humain, la norquétiapine, interagissent avec une vaste gamme de récepteurs des neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité pour les récepteurs cérébraux (5-HT<sub>2</sub>) de la sérotonine et D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> de la dopamine. C'est cette combinaison d'antagonisme des récepteurs, avec une plus grande sélectivité pour 5-HT<sub>2</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> qui contribuerait aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible probabilité de troubles extrapyramidaux (SEP) de la quétiapine par comparaison aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité élevée pour les récepteurs histaminergiques et alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, et une affinité modérée pour les récepteurs alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. La quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à grande pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques).

L'inhibition du NAT et l'action d'agoniste partiel pour les sites 5HT<sub>1A</sub> peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine comme antidépresseur.

### Effets pharmacodynamiques

La quétiapine est active lors de tests d'activité antipsychotique, comme l'évitement conditionné (« conditioned avoidance »). Elle bloque également l'action des agonistes de la dopamine, mesurée soit comportementalement soit électrophysiologiquement et augmente les concentrations du métabolite de la dopamine, un indice neurochimique du blocage du récepteur D2.

Lors de tests précliniques prédictifs des SEP, la quétiapine s'est révélée différente des antipsychotiques classiques et présentait un profil atypique. La quétiapine n'induit pas d'hypersensibilité du récepteur D2 de la dopamine après administration chronique. La quétiapine n'induit qu'une faible catalepsie à des doses efficaces pour bloquer le récepteur D2 de la dopamine. La quétiapine montre une sélectivité pour le système limbique en induisant, après administration chronique, un blocage de la dépolarisation des neurones mésolimbiques mais pas des neurones nigrostriés contenant de la dopamine. La quétiapine présentait un risque minime de dystonie chez les singes Cebus sensibilisés à l'halopéridol ou chimioniaïfs après administration aiguë et chronique (voir rubrique 4.8).

### Efficacité clinique

#### Schizophrénie

Dans trois études cliniques contrôlées contre placebo conduites sur des patients schizophrènes et utilisant des doses variables de quétiapine, aucune différence n'a été observée entre les groupes traités par quétiapine et placebo au plan de l'incidence des SEP ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques. Une étude contrôlée contre placebo évaluant des doses fixes de quétiapine 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 dans la prévention des rechutes de schizophrénie n'a pas été vérifiée par des essais cliniques menés en aveugle. Dans les essais ouverts menés sur des patients schizophrènes, la poursuite de la thérapie par quétiapine préservait efficacement l'amélioration clinique observée chez les sujets ayant bien répondu au traitement initial, ce qui laisse espérer une certaine efficacité à long terme.

#### Trouble bipolaire

Dans quatre études cliniques contrôlées contre placebo évaluant des doses de quétiapine de maximum 800 mg/jour dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, deux en monothérapie et deux en association avec du lithium ou de divalproex, aucune différence n'a été observée entre les groupes traités par quétiapine ou placebo au 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, dans deux études où elle était utilisée en monothérapie, démontré une efficacité supérieure à celle du placebo pour réduire les symptômes maniaques après 3 et 12 semaines. On ne dispose d'aucune donnée en provenance d'études au long cours démontrant l'efficacité de la quétiapine pour prévenir les épisodes maniaques ou dépressifs ultérieurs. Les données à 3 et 6 semaines à propos de l'association de quétiapine et d'acide valproïque ou de lithium dans les épisodes maniaques sévères à modérés sont limitées; le traitement combiné était cependant bien toléré. 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. Aucune donnée n'est disponible à propos de l'association au-delà de la semaine 6.

La dose médiane moyenne de quétiapine au cours de la dernière semaine moyenne était d'environ 600 mg/jour chez les répondants et environ 85% des répondants se situaient dans la fourchette posologique de 400 à 800 mg/jour.

Dans 4 essais cliniques d'une durée de 8 semaines effectués chez des patients présentant des épisodes de dépression modérée à sévère dans le contexte d'une affection bipolaire de type I ou II, la quétiapine 300 ou 600 mg à libération immédiate s'est révélée significativement supérieure au placebo

en ce qui concerne les mesures pertinentes : amélioration moyenne du MADRS et réponse définie par une amélioration d'au moins 50 % du score MADRS total par rapport au départ. L'ampleur de l'effet constaté chez les patients ayant reçu 300 mg de quétiapine à libération immédiate ne différait pas de celle observée sous 600 mg.

La phase d'extension de deux de ces études a démontré que la thérapie à long terme de patients ayant répondu à l'administration de quétiapine 300 ou 600 mg à libération immédiate était plus efficace que le traitement par placebo sur le plan des symptômes dépressifs, mais que ce n'était pas le cas sur le plan des symptômes maniaques.

Dans deux études de prévention des récurrences évaluant l'association de quétiapine et de thymorégulateurs chez des patients qui présentaient des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, cette association s'est avérée supérieure au traitement par thymorégulateurs seuls dans le sens où elle prolongeait le délai de survenue de tout nouvel événement thymique (maniaque, mixte ou dépressif). Le risque de récurrence était réduit de 70 %. La quétiapine était administrée deux fois par jour pour atteindre une posologie comprise entre 400 et 800 mg par jour en association au lithium ou au valproate.

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

Dans une étude à long terme (jusqu'à 2 ans de traitement, exposition moyenne à la quétiapine : 191 jours) évaluant la prévention des récurrences chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou mixtes, la quétiapine s'est avérée supérieure au placebo en terme de prolongation du délai de survenue de tout nouvel événement thymique (épisode maniaque, mixte ou dépressif) chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I. Le nombre de patients présentant un événement thymique s'élevait respectivement à 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe sous lithium. Chez les patients ayant répondu à la quétiapine, la comparaison d'une poursuite du traitement par quétiapine et d'un passage au lithium indique qu'un tel passage ne semble pas être associé à une prolongation du délai de survenue d'un nouvel événement thymique.

Des essais cliniques ont démontré que la quétiapine est efficace dans la schizophrénie et la manie en cas d'administration deux fois par jour, même si sa demi-vie pharmacocinétique n'est que de 7 heures environ. Cette observation est confirmée par les données recueillies dans une étude utilisant la tomographie par émission de positons (PET-scan), qui a montré que, dans le cas de la quétiapine, l'occupation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub> persiste pendant des périodes allant jusqu'à 12 heures. La sécurité et l'efficacité des posologies supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

### Sécurité clinique

Dans des essais cliniques à court terme et contre placebo portant 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 à court terme et contre placebo portant sur les dépressions majeure et bipolaire. Dans des essais à court terme et contre placebo portant 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 à court terme et contre placebo portant sur une monothérapie de la dépression majeure, l'incidence cumulée des symptômes

extrapyramidaux était de 5,4 % sous quétiapine (à libération prolongée) contre 3,2 % sous placebo. Dans un essai clinique à court terme et contre placebo portant 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 prolongée) contre 2,3 % sous placebo. Dans les deux formes de dépression, majeure et bipolaire, l'incidence des divers effets indésirables (p. ex. acathésie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) ne dépassait 4 % dans aucun groupe.

Dans des études à court terme (3 à 8 semaines), à dose fixe (50 à 800 mg/j) et contre placebo, la prise moyenne de poids sous quétiapine oscillait 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.

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

Des essais de prévention à plus long terme (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 pendant la période ouverte de départ. 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 pendant la période ouverte de départ.

Dans des études contrôlées contre placebo conduites sur des patients âgés souffrant de psychose démentielle, l'incidence d'effets indésirables cérébrovasculaires par 100 années-patients n'était pas plus élevée chez les patients traités par quétiapine que chez les patients recevant un 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 passage à un nombre de neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$  était de 1,9 % sous quétiapine contre 1,5 % sous placebo. La fréquence des passages à une valeur comprise entre  $0,5$  et  $1,0 \times 10^9/l$  était semblable (0,2 %) sous quétiapine et placebo. Dans tous les essais cliniques (contrôlés par placebo, ouverts, avec comparateur actif) ; chez les patients dont le nombre de neutrophiles de départ était  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , la fréquence de survenue, en au moins une occasion, d'un passage à un nombre de neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$  ou d'un nombre  $< 0,5 \times 10^9/l$  était, respectivement, de 2,9 % et 0,21% chez les patients traités par quétiapine.

Le traitement par quétiapine était associé à des réductions des taux d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des variations significatives de la TSH était de 3,2 % sous quétiapine contre 2,7 % sous placebo. La fréquence des variations réciproques, potentiellement significatives sur le plan clinique, des valeurs de T<sub>3</sub> ou T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> totale et de la T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> totale et la T<sub>4</sub> libre, indépendamment de la durée du traitement.

#### Cataractes/ opacités cristalliniennes

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 schizoaffectif, 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 %), parmi les personnes exposées pendant au moins 21 mois.

### **Population pédiatrique**

#### Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine ont été étudiées dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines portant sur le traitement de la manie (n= 284 habitants des Etats-Unis âgés de 10 à 17 ans). Environ 45 % de cette population de patients avaient également un diagnostic de TDAH. Une autre étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines portant sur le traitement de la schizophrénie (n = 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a également été effectuée. Les deux études excluaient les patients connus pour ne pas répondre à la quétiapine. Le traitement par quétiapine était instauré à 50 mg/jour et passait à 100 mg/jour au jour 2 ; la dose était ensuite portée à la cible fixée (manie : 400 à 600 mg/jour ; schizophrénie : 400 à 800 mg/jour) par paliers de 100 mg/jour et était administrée en deux ou trois prises par jour.

Dans l'étude portant sur la manie, la différence de variation moyenne du score YMRS total par rapport à sa valeur de départ (produit actif moins placebo), calculée par la méthode des moindres carrés (MC), était de -5,21 pour la quétiapine 400 mg/jour et de -6,56 pour la quétiapine 600 mg/jour. Les proportions de répondeurs (amélioration de l'YMRS ≥ 50 %) atteignaient 64 % sous quétiapine 400 mg/jour, 58 % sous 600 mg/jour et 37 % sous placebo.

Dans l'étude portant sur la schizophrénie, la différence de variation moyenne du score PANSS total par rapport à sa valeur de départ (produit actif moins placebo), calculée par la méthode des moindres carrés (MC), était de -8,16 sous quétiapine 400 mg/jour contre -9,29 sous quétiapine 800 mg/jour. Que ce soit à posologie faible (400 mg/jour) où élevée (800 mg/jour), la quétiapine ne s'est pas révélée supérieure au placebo sur le plan de la proportion des réponses, définies par une réduction ≥ 30 % du score PANSS total par rapport à sa valeur de départ. Dans la manie aussi bien que dans la schizophrénie, les posologies élevées entraînaient des taux de réponse numériquement plus faibles.

Dans un essai de monothérapie à court terme contrôlé par placebo portant sur l'administration de quétiapine (à libération prolongée) à des enfants et adolescents (10 à 17 ans) atteints de manie bipolaire, l'efficacité de la quétiapine n'a pas été démontrée. Aucune donnée n'est disponible sur le maintien de l'effet ou la prévention des récurrences dans ce groupe d'âge.

#### Sécurité clinique

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

### Sécurité à long terme

Une extension ouverte de 26 semaines des essais aigus (n= 380 patients), autorisant l'administration souple de 400-800 mg de quétiapine par jour, a fourni des données de sécurité complémentaires. Des hausses de la tension artérielle ont été signalées chez les enfants et les adolescents, et une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des élévations de la prolactine sérique ont été plus souvent notifiés chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8). Concernant la prise de poids, après un ajustement pour tenir compte de la croissance normale à long terme, une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) d'au moins un demi-écart type par rapport au départ a été utilisée comme critère de variation cliniquement significative ; 18,3 % des patients traités par quétiapine pendant au moins 26 semaines remplissaient ce critère.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La quétiapine est bien absorbée et largement métabolisée après administration orale. Sa biodisponibilité n'est pas significativement affectée par l'administration en même temps que des aliments. Les concentrations molaires maximales au steady-state du métabolite actif, la norquétiapine, représentent 35% de celles observées pour la quétiapine.

Les pharmacocinétiques de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires dans toute la gamme des doses approuvées

### Distribution

La quétiapine se lie aux protéines plasmatiques à environ 83%.

### Biotransformation

La quétiapine est extensivement métabolisée par le foie; après administration de quétiapine radiomarquée, la molécule-mère représente moins de 5% des matières en rapport avec la substance médicamenteuse inchangée dans les urines ou les fèces.

Des études in vitro ont établi que la CYP3A4 était la principale enzyme responsable du métabolisme cytochrome P450-médié de la quétiapine. La norquétiapine est essentiellement formée et éliminée via la CYP3A4.

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

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) se sont révélés être de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 humain in vitro. L'inhibition in vitro du CYP n'est observée qu'à des concentrations 5 à 50 fois supérieures à celles observées pour la fourchette posologique de 300-800 mg/jour chez l'être humain. Sur base de ces résultats in vitro, il est peu probable que la co-administration de quétiapine avec d'autres médicaments

se solde par une inhibition cliniquement significative du métabolisme cytochrome P450-médié de l'autre médicament. Des études animales, il ressort que la quétiapine peut induire les enzymes du cytochrome P450. Dans une étude d'interaction spécifique conduite sur des patients psychotiques, aucune augmentation de l'activité du cytochrome P450 n'a cependant été observée après l'administration de quétiapine.

### Élimination

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

La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'être humain, la norquétiapine, est < 5 % et s'élimine par voie urinaire.

### Populations particulières

#### *Sexe*

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

#### *Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance rénale*

La clairance plasmatique 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/1,73m<sup>2</sup>), mais les valeurs individuelles restaient dans la fourchette des sujets normaux.

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Population pédiatrique*

Des données pharmacocinétiques ont été recueillies auprès de 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et de 12 adolescents, traités de façon stable par 400 mg de quétiapine deux fois par jour. À l'état d'équilibre et après normalisation en fonction de la dose, les taux plasmatiques de la substance mère, la quétiapine, observés chez les enfants et les adolescents (10 à 17 ans) étaient en général similaires à ceux constatés chez l'adulte, alors que la C<sub>max</sub> enregistrée chez les enfants se situait à l'extrémité supérieure de la fourchette observée chez l'adulte. L'ASC et la C<sub>max</sub> du métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus élevées, les hausses moyennes respectives étant de 62 et 49 % chez les enfants (10 à 12 ans) et de 28 et 14 % chez les adolescents (13 à 17 ans) par comparaison aux adultes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y avait aucun signe de génotoxicité dans une série d'études de génotoxicité conduites in vitro et in vivo. Chez les animaux de laboratoire, les anomalies suivantes ont été observées à un niveau d'exposition cliniquement significatif; elles n'ont cependant pas encore été confirmées par des études cliniques à long terme :

Chez les rats, un dépôt de pigments a été observé dans la thyroïde; chez les singes *Cynomolgus*, on a observé une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, une diminution des taux plasmatiques

de T<sub>3</sub>, une diminution de la concentration d'hémoglobine et une diminution des taux de globules rouges et de globules blancs; chez les chiens, on a observé des opacifications du cristallin et des cataractes. (Pour les cataractes/opacités cristalliniennes voir rubrique 5.1).

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau :

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté  
Lactose monohydraté  
Povidone K-25  
Cellulose microcristalline  
Carboxyméthylamidon sodique (type A)  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

*Toutes les doses :*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Triacétine

*25 et 100 mg :*

Lactose monohydraté  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Laque aluminium jaune orangé S (E110)

*200 mg :*

Polydextrose (E1200)  
Macrogol 8000

*300 mg :*

Lactose monohydraté  
Oxyde de fer jaune (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en PVC blanc opaque /PE/Aclar–Aluminium ou PVC blanc opaque/PVdC-aluminium

25 mg : Emballages de 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) comprimés pelliculés.

Conditionnement hospitalier : 50 (50x1) comprimés pelliculés.

100 mg : Emballages de 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) comprimés pelliculés.

Conditionnement hospitalier : 50 (50x1) comprimés pelliculés.

200 mg : Emballages de 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) comprimés pelliculés.

Conditionnement hospitalier : 50 (50x1) comprimés pelliculés.

300 mg : Emballages de 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 & 100 (10 x 10) comprimés pelliculés.

Conditionnement hospitalier : 50 (50x1), 120, 180 & 240 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD avec bouchon de sécurité en polypropylène blanc et avec déshydratant: pour toutes les doses : conditionnements de 100 et 250 comprimés pelliculés.

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 MARCHE**

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Quetiapine Teva 25 mg comprimés pelliculés:

(PVC/PE/Aclar/Alu) : BE327467

(PVC/PVdC/Alu) : BE327476

(HDPE) : BE327485

Quetiapine Teva 100 mg comprimés pelliculés:

(PVC/PE/Aclar/Alu) : BE327494

(PVC/PVdC/Alu) : BE327503

(HDPE) : BE327512

Quetiapine Teva 200 mg comprimés pelliculés:

(PVC/PE/Aclar/Alu) : BE327521

(PVC/PVdC/Alu) : BE327537

(HDPE) : BE327546

Quetiapine Teva 300 mg comprimés pelliculés:

(PVC/PE/Aclar/Alu) : BE327555

(PVC/PVdC/Alu) : BE327564

(HDPE) : BE327573

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

Date de première autorisation : 3/11/2008

Date de dernier renouvellement : 05/12/2012

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

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

Date d'approbation du RCP : 07/2024.