ANSM - Mis à jour le : 08/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QUETIAPINE SANDOZ LP 300 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 85,3 mg de lactose (anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé oblong, biconvexe, blanc à blanc cassé, de 18,2 mm de longueur, 8,2 mm de largeur, 5,4 mm d'épaisseur et gravé d'un « 300 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

QUETIAPINE SANDOZ LP est indiqué dans :

- le traitement de la schizophrénie,
- le traitement des troubles bipolaires :
  - dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires,
  - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires,
  - dans la prévention des récidives des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 5.1). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de QUETIAPINE SANDOZ LP (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que le patient reçoit une information claire sur la posologie adaptée à son état.

Adultes

Traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

QUETIAPINE SANDOZ LP doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie quotidienne de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie quotidienne recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques.

La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

QUETIAPINE SANDOZ LP doit être pris au moment du 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 recommandée est de 300 mg par jour.

Dans les essais cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée en cas de problème de tolérance individuelle.

Prévention des récidives dans les troubles bipolaires

Pour la prévention des récidives des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients ayant répondu à QUETIAPINE SANDOZ LP dans le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par QUETIAPINE SANDOZ LP à la même dose, administrée au moment du coucher. QUETIAPINE SANDOZ LP peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace dans le traitement de maintien.

Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM)

QUETIAPINE SANDOZ LP doit être administré avant le moment du coucher. La posologie quotidienne de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, et de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet antidépresseur a été constaté à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours d'essais à court terme en traitement adjuvant (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine - voir rubrique 5.1) et à la dose de 50 mg/jour lors d'essais à court terme en monothérapie. Le risque d'effets indésirables augmente avec la dose. Le prescripteur doit donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient.

Passage de la quétiapine, comprimés à libération immédiate, à QUETIAPINE SANDOZ LP

Les patients, actuellement traités par des prises séparées de quétiapine, comprimés à libération immédiate peuvent, en vue de simplifier la prise, passer à QUETIAPINE SANDOZ LP, en prenant une dose quotidienne totale identique en une prise par jour. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Personnes âgées

Comme avec les autres antipsychotiques et antidépresseurs, QUETIAPINE SANDOZ LP doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. La vitesse d'ajustement de la dose de QUETIAPINE SANDOZ LP peut être plus lente et la dose thérapeutique quotidienne plus faible, que celle utilisée chez des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est diminuée de 30 à 50 % par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera de 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.

Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un Trouble Dépressif Majeur (TDM), la posologie initiale sera de 50 mg/jour pour les trois premiers jours, augmentée à 100 mg/jour au jour 4 et 150 mg/jour au jour 8.

La dose minimale efficace devra être utilisée, en commençant avec 50 mg/jour. Si, à titre individuel une augmentation de la dose à 300 mg/jour est cliniquement justifiée, elle ne pourra se faire avant le 22ème jour de traitement.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires.

Population pédiatrique

L’utilisation de QUETIAPINE SANDOZ LP n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées *versus* placebo sont présentées dans les rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

La quétiapine est largement métabolisée par le foie. QUETIAPINE SANDOZ LP doit dès lors être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale est de 50 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.

Mode d’administration

QUETIAPINE SANDOZ LP doit être administré en une seule prise quotidienne, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés.

4.3. Contre-indications

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

- Une 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

Comme QUETIAPINE SANDOZ LP a plusieurs indications, le profil de sécurité devra être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

L'efficacité et la sécurité à long terme d'une utilisation en traitement adjuvant chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées, cependant l'efficacité et la sécurité à long terme d'une utilisation en monothérapie ont été évaluées chez des patients adultes (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'utilisation de la quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou pouvaient avoir des implications cliniques différentes chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des modifications des tests des fonctions thyroïdiennes ont également été observées chez les enfants et les adolescents.

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

Lors d'études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des enfants et adolescents, l'utilisation de la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez des patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative.

L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début du rétablissement.

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

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide.

De plus, ces troubles 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 doivent également être appliquées lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement.

Une méta-analyse d'essais cliniques, contrôlés *versus* placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, de pensées suicidaires ou de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Lors d'études à court terme contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observée chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités par la quétiapine par comparaison avec ceux sous placebo (3,0 % *versus* 0 %, respectivement). Lors d'études cliniques chez des patients avec un TDM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1 % (3/144) pour la quétiapine et 1,3 % (1/75) pour le placebo. Une étude de population rétrospective de quétiapine pour le traitement des patients avec un trouble dépressif majeur a montré un risque accru d'automutilation et de suicide chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédents d'automutilation lors de l'utilisation de la quétiapine avec d'autres antidépresseurs.

Risque métabolique

Etant donné le risque d'aggravation du profil métabolique, incluant des changements sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides, observé au cours des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients devront être évalués à l'initiation du traitement et régulièrement contrôlés au cours du traitement. Une aggravation de ces paramètres devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

Symptômes extrapyramidaux

Lors d'études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes, la quétiapine a été associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans le trouble dépressif majeur (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent associée à une incapacité à rester tranquillement assis ou debout. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nuisible chez les patients qui développent ces symptômes.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par quétiapine devra être envisagé. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Somnolence et sensations vertigineuses

Le traitement par la quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des

symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée.

Les patients présentant une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un suivi rapproché pendant au moins 2 semaines à partir du début de la somnolence ou jusqu'à amélioration des symptômes ; l'arrêt du traitement peut parfois s'avérer nécessaire.

Hypotension orthostatique

Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses associées (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut augmenter la survenue de blessures accidentelles (chute), particulièrement dans la population âgée. Dès lors, les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament.

La quétiapine doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. Il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive si une hypotension orthostatique survient, particulièrement chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnées du sommeil

Le syndrome d'apnées du sommeil a été rapporté chez des patients recevant de la quétiapine. Chez les patients recevant de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et qui ont des antécédents ou sont à risque de survenue d'apnées du sommeil, tels que les personnes en surpoids/obèses ou les hommes, la quétiapine doit être utilisée avec précaution.

Convulsions

Dans des études cliniques contrôlées, aucune différence de fréquence des convulsions n'a été observée chez les patients sous quétiapine ou placebo. Aucune donnée n'est disponible sur l'incidence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques y compris la quétiapine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de la conscience, une rigidité musculaire, une dysautonomie et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine doit être arrêté et un traitement médical approprié instauré.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de QUETIAPINE SANDOZ LP 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

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles 0,5 x 109/L) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère est survenue dans les deux mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. Des cas fatals ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Toutefois, des cas sont apparus chez des patients sans facteurs de risque préexistants. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est 1,0 x 109/L. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse 1,5 x 109/L) (voir rubrique 5.1).

La neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) évident(s), et devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée.

Les patients doivent être avertis de la nécessité de rapporter immédiatement l'apparition de tout signes/symptômes compatibles avec une agranulocytose ou une infection (ex, fièvre, faiblesse, léthargie, ou maux de gorge) à tout moment au cours du traitement par quétiapine. Une numération leucocytaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) devront être réalisées chez ces patients, particulièrement en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, a une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques.

Ceci contribue à la survenue d'effets indésirables reflétant les effets anticholinergiques lorsque la quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsque la quétiapine est utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments ayant des effets anti-cholinergiques ou en cas de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques).

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

Interactions

Voir aussi rubrique 4.5.

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que tout changement du traitement par inducteur soit graduel et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique).

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une acido-cétose ou à un coma ont été rarement rapportées, dont quelques cas fatals (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation antérieure du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques.

Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Lipides

Des augmentations des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, et des diminutions du cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements lipidiques devront être pris en charge de manière cliniquement appropriée.

Allongement de QT

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9).

Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également recommandée lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cardiomyopathies et des myocardites ont été rapportées lors des essais cliniques et après commercialisation (voir rubrique 4.8). Chez les patients suspectés d'une cardiomyopathie ou une myocardite, l'arrêt de la quétiapine doit être envisagé.

Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème polymorphe (EP) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) qui peuvent être mortels ou potentiellement mortels ont été très rarement rapportés avec le traitement par la quétiapine.

Les SCAR présentent généralement un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée étendue pouvant être prurigineuse ou associée à des pustules, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie ou neutrophilie. La plupart de ces réactions sont survenues dans les 4 à 6 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine, certaines réactions DRESS sont survenues dans les 6 semaines suivant le début du traitement par la quétiapine. Si des signes et symptômes évoquant ces réactions cutanées graves apparaissent, la quétiapine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

Sevrage

Après un arrêt brutal de la quétiapine, des symptômes aigus de sevrage ont été rapportés tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité.

Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints de psychose liée à une démence

La quétiapine n'est pas approuvée dans le traitement des patients atteints de psychose liée à une démence.

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés *versus* placebo sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse a signalé que les patients âgés atteints de psychose liée à une démence ont un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Dans deux études contrôlées *versus* placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n=710, âge moyen : 83 ans, extrêmes : 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine a été de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés pour des raisons diverses qui étaient prévisibles dans cette population.

Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson (parkinsonisme)

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

Dysphagie

Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie d'inhalation.

Constipation et obstruction intestinale

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

Thrombo-embolies veineuses (TEV)

Des cas de thrombo-embolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques.

Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par la quétiapine, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Pancréatites

Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés dans tous les cas, plusieurs patients présentaient des facteurs connus de prédisposition à des pancréatites tels qu'un taux de triglycérides élevés (voir rubrique 4.4), des calculs biliaires et une consommation d'alcool.

Information supplémentaire

Les données sur l'association de la quétiapine avec le divalproate ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères aigus sont limitées ; un traitement concomitant a cependant été bien toléré (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 3ème semaine.

Lactose

Les comprimés à libération prolongée de QUETIAPINE SANDOZ LP contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Mésusage et abus

Des cas de mésusage et d'abus ont été rapportés. La prudence peut être requise lorsque la quétiapine est prescrite aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

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

En raison des effets principaux de la quétiapine sur le système nerveux central, la quétiapine sera utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

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

Une prudence doit être observée chez les 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 de la quétiapine, médié par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, une administration concomitante de quétiapine (à la dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a provoqué une augmentation de 5 à 8 fois de l'ASC de la quétiapine. Par conséquent, l'administration concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par la quétiapine.

Lors d'une étude à doses multiples chez des patients, afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant et pendant un traitement par la carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques connu), la prise concomitante de carbamazépine augmentait la clairance de la quétiapine de façon significative.

Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'aire sous la courbe (ASC)) jusqu'à en moyenne 13 % de l'exposition correspondant à une administration de quétiapine seule ; néanmoins, chez certains patients un effet plus fort a été observé. En conséquence, cette interaction peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus basses, pouvant affecter l'efficacité du traitement par quétiapine.

L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomal) provoque une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, l'instauration d'un traitement par quétiapine ne sera possible que si le prescripteur estime que les bénéfices de la quétiapine l'emportent sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur enzymatique. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique) (voir rubrique 4.4).

Le profil pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifié par l'administration concomitante des antidépresseurs que sont l'imipramine (un inhibiteur connu de CYP2D6) ou la fluoxétine (un inhibiteur connu du CYP3A4 et du CYP2D6).

L'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de la quétiapine. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a augmenté la clairance de la quétiapine de 70 % environ.

Le profil pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifié par l'administration concomitante de cimétidine.

Le profil pharmacocinétique du lithium n'a pas été modifié par l'administration concomitante de quétiapine.

Lors d'une étude de 6 semaines, randomisée, comparant le lithium en association avec la quétiapine *versus* un placebo en association avec la quétiapine chez des patients adultes atteints de manie aigüe, 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 rubrique 5.1).

Les profils pharmacocinétiques du valproate sodique et de la quétiapine ne subissent pas de modification cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective chez des enfants et des adolescents traités par du valproate, de la quétiapine ou les deux associés, a montré une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe recevant l'association par rapport à ceux traités par monothérapie.

Aucune étude formelle d'interaction avec les médicaments cardiovasculaires couramment prescrits n'a été réalisée.

La prudence est recommandée lorsque la quétiapine est utilisée simultanément avec des médicaments susceptibles de perturber la balance en électrolytes ou d'allonger l'intervalle QT.

Des cas de résultats faux positifs ont été rapportés lors de dosages par méthode immuno-sérologique de la méthadone et des antidépresseurs tricycliques chez les patients ayant pris de la quétiapine. Il est recommandé de confirmer les résultats de tests de screening immunologiques douteux par une technique chromatographique appropriée.

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 des études observationnelles ne suggèrent pas un risque accru de malformations dues au traitement. Cependant, sur la base de toutes les données disponibles, une conclusion définitive ne peut être établie. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la quétiapine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices justifient les risques potentiels.

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

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 semble être inconstante. En raison du manque de données fiables, 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

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

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

En raison de ses effets principaux sur le système nerveux central, la quétiapine est susceptible d'interférer dans les activités nécessitant de la vigilance. Par conséquent, il est déconseillé aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine tant que leur sensibilité individuelle à ce risque n'est pas connue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine (> 10 %) sont : somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses, bouche sèche, symptômes de sevrage (à

l’arrêt du traitement), augmentation du taux de triglycérides sériques, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d’hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

Les fréquences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau (Tableau 1), selon le format recommandé par le « Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales » (groupe de travail CIOMS III, 1995).

Tableau 1 - Effets indésirables associés à un traitement par quétiapine

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d’organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution du taux d’hémoglo-bine[22]	Leucopénie[1, 28], diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des éosinophiles[27]	Neutropénie[1], thrombocyto-pénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes[13]	Agranulo-cytose [26]	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylac-tique[5]
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie [15], diminution de la T_4 totale[24], de la T_4 libre[24], et de la T_3 totale[24], augmentation de la TSH[24]	Diminution de la T_3 libre[24], hypothyroïdie[21]		Sécrétion inappropriée d’hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Elévations des concentrations sériques de triglycérides [10, 30], élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) [11, 30], diminution du cholestérol HDL [17, 30], prise de poids[8, 30]	Augmentation de l’appétit, élévation de la glycémie jusqu’à des valeurs hyper glycémiques [6, 30]	Hyponatrémie [19], diabète[1, 5], exacerbation d’un diabète préexistant	Syndrome métabolique[29]	
Affections psychiatriques		Rêves anormaux et cauchemars Idées suicidaires et comportement suicidaire[20]		Somnambulisme et autres réactions liées telles que parler pendant le sommeil et troubles des conduites alimentaires liés au sommeil	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses[4, 16], somnolence[2, 16], céphalées, symptômes extrapyramidaux[1, 21]	Dysarthrie	Convulsions[1], syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive[1, 5], syncope[4, 16], état confusionnel		
Affections cardiaques		Tachycardie[4], palpitations[23]	Allongement du QT[1, 12, 18], bradycardie[32]		
Affections oculaires		Vision trouble			
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique[4, 16]		Thrombo-embolies veineuses[1]	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée[23]	Rhinite		
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Constipation, dyspepsie, vomissements[25]	Dysphagie[7]	Pancreatite[1], obstruction intestinale/Iléus	
Affections hépatobiliaires		Elévation de l'Alanine Amino Transférase sérique (ALAT) [3], élévation des taux de gamma GT[3]	Elévation de l'Aspartate Amino Transférase sérique (ASAT) [3]	Ictère[5], hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Angioedème[5], syndrome de Stevens-Johnson[5]
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Rhabdo-myolyse
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement des seins, trouble menstruel	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes de sevrage[1, 9] (arrêt du traitement)	Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neurolep-tiques[1], hypothermie	
Investigations				Elévation de la créatine phosphokinase sanguine[14]	

[1] Voir rubrique 4.4.

[2] Une somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec la poursuite du traitement par quétiapine.

[3] Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à 3XLSN à un moment quelconque) des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des gamma-GT ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par la quétiapine.

[4] Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha1-adréno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer une hypotension orthostatique associée à des sensations vertigineuses, une tachycardie et, chez certains patients, des syncopes, surtout pendant la période d'adaptation posologique initiale (voir rubrique 4.4).

[5] Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables a été fait sur la seule base des données post-commercialisation de la forme comprimé à libération immédiate de quétiapine.

[6] Des glycémies à jeun ? 126 mg/dL (? 7,0 mmol/L) ou des glycémies non à jeun ? 200 mg/dL (? 11,1 mmol/L), au moins une fois.

[7] Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine *versus* placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire.

[8] Basé sur une augmentation de plus de 7 % du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez les adultes.

[9] Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo et en monothérapie, qui évaluaient les symptômes d'arrêt de traitement : insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, sensations vertigineuses, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement.

[10] Triglycérides ? 200 mg/dL (? 2,258 mmol/L) (patients ? 18 ans) ou ? 150 mg/dL (? 1,694 mmol/L) (patients 18 ans) au moins une fois.

[11] Cholestérol ? 240 mg/dL (? 6,2064 mmol/L) (patients ? 18 ans) ou ? 200 mg/dL (? 5,172 mmol/L) (patients 18 ans) au moins une fois. Une augmentation du cholestérol LDL ? de 30 mg/dL (? 0,769 mmol/L) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients qui ont présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dL (? 1,07 mmol/L).

[12] Voir texte ci-dessous

[13] Plaquettes ? 100 x 109/L au moins une fois.

[14] D'après la notification d'effets indésirables au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.

[15] Concentrations de prolactine (patients > 18 ans) : > 20 ?g/L (> 869,56 pmol/L) chez les hommes ; > 30 ?g/L (> 1304,34 pmol/L) chez les femmes, à un moment quelconque.

[16] Peut conduire à 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 un moment quelconque.

[18] Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de 450 msec à ? 450 msec avec une augmentation ? 30 msec. Dans les études contrôlées *versus* placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur cliniquement significative est similaire pour la quétiapine et le placebo.

[19] Modification de > 132 mmol/L à ? 132 mmol/L au moins une fois.

[20] Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).

[21] Voir rubrique 5.1.

[22] Une diminution du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs ? 13 g/dL (8,07 mmol/L) chez les hommes, ? 12 g/dL (7,45 mmol/L) chez les femmes est survenue au moins une fois chez 11 % des patients traités par quétiapine dans tous les essais cliniques y compris les extensions en ouvert.

Chez ces patients, la diminution maximale moyenne en hémoglobine à un moment quelconque était de - 1,50 g/dL.

[23] Ces cas survenaient souvent dans un contexte de tachycardie, sensations vertigineuses, hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

[24] D'après des modifications (observées à un moment quelconque dans tous les essais cliniques), de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important. Les modifications en T4 et T3 totales ou libres sont définies comme 0,8 x la limite inférieure de la normale (pmol/L) et celles en TSH comme > 5 mUI/L à un moment quelconque.

[25] D'après une augmentation du taux de vomissement chez les personnes âgées (? 65 ans).

[26] D'après des modifications du nombre de neutrophiles de ? 1,5 x109/L en valeur de base à 0,5 x 109/L à un moment quelconque durant le traitement et d'après le nombre de patients ayant présenté une neutropénie sévère (0,5 x 109/L) et une infection lors de l'ensemble des les essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).

[27] D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en éosinophiles sont définies comme > 1 x 109 cellules/L à un moment quelconque.

[28] D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en globules blancs sont définies comme ? 3 x 109 cellules/L à un moment quelconque.

[29] D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine.

[30] Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).

[31] Voir rubrique 4.6.

[32] Peut survenir lors ou dans une période proche de l'initiation du traitement et être associée à une hypotension et/ou une syncope. Fréquence basée sur les rapports d'événements indésirables de bradycardie et événements liés, issus de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine.

[33] D’après une étude épidémiologique rétrospective non randomisée.Des cas d’allongement de l’intervalle QT, d’arythmie ventriculaire, de mort subite inexpliquée, d’arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après l’utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme des effets de classe.

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

Population pédiatrique

Les effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes sont à considérer chez les enfants et les adolescents.

Le tableau suivant résume les effets indésirables survenant plus fréquemment chez les patients enfants et adolescents (de 10 à 17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables qui n’ont pas été identifiés dans la population adulte.

Tableau 2 Effets indésirables chez les enfants et les adolescents associés au traitement par la quétiapine se produisant à une fréquence plus élevée que chez les adultes, ou non identifiés chez les adultes

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000) et très rare (1/10 000).

Classes de systèmes d’organes	Très fréquent	Fréquent
Affections endocriniennes	augmentation de la prolactine[1]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	augmentation de l’appétit	
Affections du système nerveux	symptômes extrapyramidaux[3, 4]	syncope
Affections vasculaires	augmentation de la pression sanguine[2]	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		rhinite
Affections gastro-intestinales	vomissements	
Troubles généraux et anomalies au site d’administration		irritabilité[3]

[1] Concentration de prolactine (patients 18 ans) : > 20 ?g/L (> 869,56 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin ; > 26 ?g/L (> 1130,428 pmol/L) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1 % des patients ont eu une augmentation de la concentration de prolactine > 100 ?g/L.

[2] D’après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d’après les critères du National Institute of Health -NIH-) ou des augmentations > 20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études à court terme (3 à 6 semaines) contrôlées *versus* placebo chez des enfants et des adolescents.

[3] Note : la fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais il pourrait y avoir des implications cliniques différentes chez les enfants et les adolescents par comparaison aux

adultes.

[4] Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés étaient ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, comme une somnolence et une sédation, une tachycardie, une hypotension et des 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 sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4 : Hypotension orthostatique).

Prise en charge du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la quétiapine. En cas de symptômes sévères, la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments doit être envisagée ; des soins intensifs sont recommandés, y compris assurer et maintenir la perméabilité des voies aériennes, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, ainsi que contrôler et maintenir le 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 qu'une prévention de l'absorption lors d'un surdosage n'ait pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage important et doit si possible être pratiqué dans l'heure qui suit la prise. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

En cas de surdosage par la quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée par des mesures appropriées tels que fluides intraveineux et/ou agents sympathomimétiques. L'adrénaline et la dopamine devront être évitées car une stimulation bêta peut aggraver une hypotension induite par un blocage des récepteurs alpha par la quétiapine.

En cas de surdosage avec la quétiapine à libération prolongée, il y a un pic de sédation et une impulsion de crête retardés et une récupération prolongée par rapport à un surdosage en quétiapine à libération immédiate.

En cas de surdosage avec la quétiapine à libération prolongée, une formation de bézoard gastrique a été rapportée et une imagerie diagnostique appropriée est recommandée pour mieux

guider la prise en charge du patient. Le lavage gastrique de routine peut ne pas être efficace pour éliminer le bézoard en raison de la consistance collante de la masse.

L'élimination endoscopique du pharmacobézoard a été réalisée avec succès dans certains cas.

Une surveillance médicale étroite sera poursuivie jusqu'à la guérison du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques ; diazépines, oxazépines et thiazépines, code ATC : N05A H04.

Mécanisme d'action

La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs.

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT2) et ceux de la dopamine D1 et D2. On considère que c'est ce double antagonisme des récepteurs, avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT2 par rapport aux récepteurs D2, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de la quétiapine à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques.

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et alpha1 adrénergiques et une affinité modérée pour les récepteurs alpha2 adrénergiques.

La quétiapine a également une affinité faible à nulle pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à importante pour plusieurs récepteurs muscariniques, qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques).

L'inhibition du transporteur de noradrénaline (NAT) et l'action agoniste partielle de la norquétiapine sur les sites de 5HT1A pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques

La quétiapine est active dans les tests portant sur l'activité antipsychotique, tels l'évitement conditionné (« conditioned avoidance »). Il ressort des mesures comportementales ou électro-physiologiques que la quétiapine inhibe également l'action des agonistes dopaminergiques et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, paramètre neurochimique du blocage des récepteurs D2.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques et possède un profil atypique. Après administration chronique, la quétiapine n'induit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2. La quétiapine n'engendre qu'une légère catalepsie aux doses qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D2.

La quétiapine a montré, après administration chronique, une sélectivité à l'égard du système limbique en induisant un blocage de la dépolarisation des neurones - contenant de la dopamine - mésolimbiques mais non nigrostriataux. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine a un risque minimum d'incidence de dystonie chez les singes *Cebus* sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans le cadre d'une étude contrôlée *versus* placebo, d'une durée de 6 semaines, chez des patients répondant aux critères de la schizophrénie du DSM-IV ; elle a également été démontrée dans le cadre d'une étude *versus* produit actif, du passage de quétiapine à libération immédiate à quétiapine à libération prolongée chez des patients schizophrènes cliniquement stables, dans un contexte extrahospitalier.

Le critère d'évaluation principal dans l'étude contrôlée *versus* placebo était la modification du score PANSS total entre l'évaluation initiale et l'évaluation finale. L'administration de quétiapine à libération prolongée à raison de 400 mg/jour, de 600 mg/jour et de 800 mg/jour induisait une amélioration statistiquement significative des symptômes psychotiques, par rapport au placebo. L'effet des doses à 600 mg et à 800 mg était plus important que celui de la dose à 400 mg.

Dans l'étude de passage, avec contrôle actif, d'une durée de 6 semaines, le principal critère d'évaluation était le nombre de patients avec un manque d'efficacité (patients qui arrêtaient le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou dont le score PANSS total augmentait d'au moins 20 % entre la randomisation et une visite). Chez les patients stables sous 400 mg à 800 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate, l'efficacité se maintenait lorsque les patients passaient sous une dose quotidienne équivalente de quétiapine à libération prolongée en 1 prise par jour.

Dans une étude à long terme chez des patients schizophrènes stables prenant de la quétiapine à libération prolongée pendant 16 semaines, la quétiapine à libération prolongée prévenait plus efficacement que le placebo l'apparition des rechutes. Les estimations du risque de rechutes après 6 mois de traitement étaient de 14,3 % dans le groupe sous quétiapine à libération prolongée, par rapport à 68,2 % sous placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucun autre problème de tolérance lié au traitement par quétiapine à libération prolongée n'a été observé pendant 9 mois (durée médiane : 7 mois). Il faut noter que le nombre de cas d'effets indésirables extrapyramidaux et de prises de poids n'avait pas augmenté en cas d'utilisation de quétiapine à libération prolongée pendant une période plus longue.

Troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, la quétiapine, comprimé à libération immédiate, a montré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie.

L'efficacité de la quétiapine à libération prolongée a été démontrée ultérieurement de façon significative par rapport au placebo dans une étude additionnelle de 3 semaines. La quétiapine à libération prolongée a été dosée dans un intervalle de 400 à 800 mg par jour et la dose moyenne était d'approximativement 600 mg par jour. Les données relatives à l'usage de la quétiapine à libération immédiate en association avec le divalproate ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines sont limitées, ce traitement concomitant a cependant été bien toléré. Les données ont montré un effet additif à la 3ème semaine. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6ème semaine.

Lors d'une étude clinique chez des patients présentant des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires I ou II, la quétiapine à libération prolongée à 300 mg par jour a montré une efficacité supérieure par rapport au placebo dans la réduction du score total MADRS.

Lors de 4 études cliniques additionnelles d'une durée de 8 semaines avec la quétiapine dans le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la prise de la quétiapine à libération immédiate à 300 mg et 600 mg était

significativement supérieure au placebo chez les patients traités sur les critères principaux d'efficacité : amélioration moyenne du score MADRS et taux de réponse défini comme au moins 50 % d'amélioration du score total MADRS par rapport à la valeur de base. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de quétiapine à libération immédiate et ceux recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de suivi de 2 de ces études, il a été démontré qu'un traitement à long terme chez des patients répondeurs à 300 mg ou à 600 mg de quétiapine à libération immédiate, était efficace comparé au traitement avec placebo sur les symptômes dépressifs mais pas sur les symptômes maniaques.

Lors de deux études portant sur la prévention de la récidive et évaluant la quétiapine en association avec des thymorégulateurs, chez des patients présentant un épisode maniaque, dépressif ou mixte, l'association avec la quétiapine était supérieure aux thymorégulateurs en monothérapie en augmentant le délai de survenue de récidive des épisodes thymiques (maniaques, mixtes ou dépressifs). La quétiapine était administrée 2 fois par jour pour une dose totale de 400 à 800 mg par jour et en traitement concomitant avec le lithium ou le valproate.

Au cours d'une étude randomisée de 6 semaines comparant lithium plus quétiapine à libération prolongée et placebo plus quétiapine à libération prolongée chez des patients adultes atteints de phases maniaques aiguës, la différence d'amélioration moyenne mesurée avec l'échelle YRMS entre le groupe avec ajout de lithium et le groupe avec ajout de placebo a été de 2,8 points, et la différence en pourcentage de patients répondeurs (définis par l'amélioration de 50 % depuis la situation de départ sur l'échelle YRMS) a été de 11 % (79 % dans le groupe avec ajout de lithium contre 68 % dans le groupe avec ajout de placebo).

Lors d'une étude à long-terme (jusqu'à 2 ans de traitement) évaluant la prévention de la récidive chez des patients présentant un épisode maniaque, dépressif ou mixte, la quétiapine était supérieure au placebo sur l'augmentation du délai de survenue de récidive des épisodes thymiques (maniaques, mixtes ou dépressifs), chez des patients présentant un trouble bipolaire I. Le nombre de patients avec un épisode thymique était de, respectivement, 91 (22,5 %) dans le groupe quétiapine, 208 (51,5 %) dans le groupe placebo et 95 (26,1 %) dans le groupe traité par du lithium. Si l'on compare un traitement continu avec la quétiapine à un passage au lithium chez les patients qui répondent à la quétiapine, les résultats indiquent qu'un passage à un traitement par le lithium ne semble pas associé à une augmentation du délai de survenue d'une récidive d'épisode thymique.

Episodes dépressifs majeurs dans le TDM

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients qui avaient présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. La quétiapine à libération prolongée aux doses de 150 mg et 300 mg/jour, administrée en traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine), a montré une efficacité supérieure à l'antidépresseur seul dans la réduction des symptômes dépressifs, d'après la mesure de l'amélioration du score total MADRS (variation moyenne de 2 à 3,3 points comparativement au placebo).

L'efficacité et la sécurité à long terme chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées dans l'utilisation en traitement adjuvant, cependant elles l'ont été dans l'utilisation en monothérapie chez des patients adultes (voir ci-après).

Les études suivantes ont été conduites avec quétiapine à libération prolongée en monothérapie, toutefois quétiapine à libération prolongée est indiquée uniquement en traitement adjuvant :

• Dans trois des quatre études en monothérapie à court terme (jusqu'à 8 semaines), conduites chez des patients présentant un trouble dépressif majeur unipolaire, la quétiapine à libération prolongée aux posologies de 50 mg/j, 150 mg/j et 300 mg/j a montré une efficacité supérieure au placebo sur la diminution des symptômes dépressifs, d'après l'amélioration du score total sur l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (variation moyenne de 2 à 4 points comparativement au placebo).

• Dans une étude de prévention des rechutes, des patients présentant des épisodes dépressifs stabilisés sous quétiapine à libération prolongée en monothérapie administré en ouvert pendant au moins 12 semaines ont été randomisés de façon à recevoir soit la quétiapine à libération prolongée une fois par jour, soit un placebo, sur une durée allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée pendant la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des rechutes était de 14,2 % chez les patients traités par quétiapine à libération prolongée et de 34,4 % chez les patients sous placebo.

• Dans une étude à court terme (9 semaines) chez des patients âgés (66 à 89 ans) sans démence, présentant un trouble dépressif majeur, l'administration à dose variable de quétiapine à libération prolongée, dans une fourchette de 50 à 300 mg/jour, a réduit plus efficacement les symptômes dépressifs que le placebo, ce qui s'est traduit par une amélioration du score total MADRS (variation moyenne de -7,54 comparativement au placebo). Dans cette étude, les patients randomisés sous quétiapine à libération prolongée recevaient 50 mg/jour les jours 1 à 3 ; la dose pouvait être augmentée à 100 mg/jour au jour 4, à 150 mg/jour au jour 8 et jusqu'à un maximum de 300 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose moyenne de quétiapine à libération prolongée était de 160 mg/jour. Mis à part l'incidence des symptômes extrapyramidaux (voir la rubrique 4.8 et « Sécurité Clinique » ci-dessous), la tolérance de quétiapine à libération prolongée en prise quotidienne unique chez des patients âgés était comparable à celle observée chez les adultes (de 18 à 65 ans). Le pourcentage de patients randomisés âgés de plus 75 ans était de 19 %.

Sécurité clinique

Lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo dans la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire au placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8,0 % pour le placebo ; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo).Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été observés chez des patients traités par la quétiapine par comparaison aux patients sous placebo lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le TDM et la dépression bipolaire. Lors d'études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur la dépression bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine comparée à 3,8 % pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine à libération prolongée comparée à 3,2 % pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées *versus* placebo portant sur le trouble dépressif majeur chez les patients âgés, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0 % pour la quétiapine à libération prolongée et de 2,3 % pour le placebo. Dans la dépression bipolaire et le TDM, la fréquence des effets indésirables individuels (tels que akathisie, troubles extrapyramidaux, tremblement, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédait pas 4 % dans chacun des groupes traités.

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées *versus* placebo (portant sur 3 à 8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients traités par la quétiapine était de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose de 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose de 800 mg par jour), comparé à 0,2 kg chez les patients sous placebo.

Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids ? 7 % allait de 5,3 % pour la dose de 50 mg par jour à 15,5 % pour la dose de 400 mg par jour (avec une prise plus faible aux doses de 600 et 800 mg par jour), comparé à 3,7 % pour les patients 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 aigüe, 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 (? 7 %) à la fin du traitement en comparaison aux patients dans le groupe placebo (4,7 %).

Des essais à plus long terme portant sur la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par la quétiapine, suivie par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine soit du placebo. Pour les patients randomisés avec la quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,56 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte. Pour les patients randomisés avec le placebo, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,39 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise poids moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte.

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo chez des patients âgés atteints de psychose liée à une démence, l'incidence des effets cérébrovasculaires pour 100 patients-années n'était pas supérieure chez les patients traités par la quétiapine, par rapport aux patients sous placebo.

Dans toutes les études cliniques à court terme contrôlées *versus* placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base ? 1,5 x 109/L, l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était modifié à une valeur 1,5 x 10^9/L était de 1,9 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 1,3 % chez les patients sous placebo. L'incidence de modifications jusqu'à des valeurs > 0,5 - 1,0 x 10^9/L était la même (0,2 %) chez les patients traités par quétiapine comme chez les patients sous placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées *versus* placebo, ouvertes, comparateur actif), chez les patients ayant un nombre de neutrophiles de base ? 1,5 x 10^9/L, l'incidence d'au moins un événement dans lequel la modification du nombre de neutrophiles descendait à une valeur 1,5 x 10^9/L était de 2,9 % chez les patients traités par la quétiapine. Elle était de 0,21 % pour une valeur 0,5 x10^9/L.

Le traitement par la quétiapine a été associé à des diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. L'incidence des modifications de la TSH étaient de 3,2 % pour la quétiapine contre 2,7 % pour le placebo. L'incidence des modifications réciproques en T3 ou T4 et TSH avec impact potentiellement significatif sur le plan clinique dans ces essais était rare, et

les modifications des taux d'hormones thyroïdiennes observées ne s'accompagnaient pas de symptômes cliniques d'hypothyroïdie.

La réduction de la T4 totale et de la T4 libre était maximale dans les 6 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans réduction supplémentaire en cas de traitement prolongé. Dans environ deux tiers de la totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a permis le retour à la normal de la T4 totale et libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataracte / opacification du cristallin

Dans une étude clinique évaluant le potentiel de la quétiapine (200-800 mg/jour) à entrainer des cataractes comparé à celui de la rispéridone (2-8 mg/jour) chez des patients schizophrènes ou présentant des troubles schizo-affectifs, le pourcentage de patients avec une augmentation du degré de l'opacité du cristallin n'était pas plus important sous quétiapine (4 %) que sous rispéridone (10 %) chez les patients traités pendant au moins 21 mois.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de la quétiapine, comprimé à libération immédiate, a été étudiée dans une étude contrôlée *versus* placebo d'une durée de 3 semaines pour le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des Etats-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Approximativement 45 % de la population de patients avait un diagnostic additionnel de ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder). De plus, une étude contrôlée *versus* placebo d'une durée de 6 semaines dans le traitement de la schizophrénie (n= 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a été réalisée.

Dans ces deux études, les patients qui présentaient un manque de réponse connu à la quétiapine ont été exclus. Le traitement par la quétiapine a été initié à 50 mg le premier jour et au 2ème jour, augmenté à une dose de 100 mg/jour ; par la suite, la dose a été titrée à une dose cible (manie 400-600 mg/jour ; schizophrénie 400-800 mg/jour) en utilisant des paliers de 100 mg/jour, en répartissant la dose totale en 2 ou 3 prises quotidiennes.

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

Lors d'une étude dans la schizophrénie, la différence moyenne de score sur l'échelle PANSS par rapport à la valeur initiale (actif après déduction du placebo) était de - 8,16 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 400 mg/jour et - 9,29 pour la quétiapine, comprimé à libération immédiate 800 mg/jour.

Concernant la proportion de patients atteignant la réponse, définie comme une réduction ? 30 % par rapport à la valeur initiale du score total PANSS, la quétiapine n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo ni à une faible dose (400 mg/jour) ni à hautes doses (800 mg/jour). Dans la manie et la schizophrénie, des plus hautes doses résultaient en des taux de réponse numériquement plus faibles.

Lors d'une troisième étude contrôlée avec la quétiapine à libération prolongée *versus* placebo à court terme en monothérapie chez des enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) présentant une dépression bipolaire, l'efficacité n'a pas été démontrée.

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

Sécurité clinique

Lors d'études pédiatriques à court terme menées avec la quétiapine et décrites ci-dessus, les taux de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif *vs* placebo étaient respectivement de 12,9 % *vs* 5,3 % dans l'étude schizophrénie, 3,6 % *vs* 1,1 % dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % *vs* 0 % dans l'étude dépression bipolaire.

Les taux de prise de poids ? 7 % par rapport au poids initial dans le bras actif *vs* placebo étaient de 17 % *vs* 2,5 % dans les études schizophrénie et manie bipolaire, et de 13,7 % *vs* 6,8 % dans l'étude dépression bipolaire. Les taux d'évènements de type suicidaire dans le bras actif *vs* placebo étaient de 1,4 % *vs* 1,3 % dans l'étude schizophrénie, de 1 % *vs* 0 % dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % *vs* 0 % dans l'étude dépression bipolaire. Lors d'une phase de suivi post-traitement de l'étude dépression bipolaire, deux évènements supplémentaires de type suicidaire ont été rapportés chez deux patients, l'un de ces patients étant traité par la quétiapine au moment de l'évènement.

Sécurité à long terme

L'extension des études en phases aiguës, réalisée en ouvert sur une période de 26 semaines (n= 380 patients), avec des doses variables de quétiapine, comprimé à libération immédiate de 400 - 800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, de plus, une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Concernant la prise de poids, en ajustant sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de l'écart-type par rapport à la valeur initiale de l'indice de masse corporelle (BMI) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif ; 18,3 % des patients traités par la quétiapine pendant une durée d'au moins 26 semaines ont atteint ce critère.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. La quétiapine à libération prolongée occasionne des pics plasmatiques de quétiapine et de norquétiapine environ 6 h après l'administration (T_{max}).

Les concentrations molaires maximum à l'équilibre de son métabolite actif, la norquétiapine, s'élèvent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la norquétiapine est linéaire et proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 800 mg en une prise quotidienne. Lorsque l'on compare la quétiapine à libération prolongée, administrée 1 fois par jour, à une même dose quotidienne de fumarate de quétiapine à libération immédiate, administré 2 fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est équivalente mais la concentration plasmatique maximum (C_{max}) est inférieure de 13 % à l'état d'équilibre. Lorsque l'on compare la quétiapine à libération prolongée à la quétiapine à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est inférieure de 18 %.

Dans une étude sur les effets de la consommation d'aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, il a été constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative d'environ 50 % de la C_{max} et d'environ 20 % de l'ASC de quétiapine à libération prolongée. Un effet éventuellement plus important d'un repas riche en graisses sur la formulation ne peut être exclu.

Comparativement, un repas léger n'a aucun effet significatif sur la C_{max} ou sur l'ASC de la quétiapine. Il est donc recommandé de prendre la quétiapine à libération prolongée une fois par jour, en dehors des repas.

Distribution

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

Biotransformation

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et moins de 5 % sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine radiomarquée.

Des études *in vitro* ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, médié par le cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formée et éliminée via le CYP3A4.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris le métabolite norquétiapine) se sont avérés de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome humain P450 *in vitro*.

L'inhibition *in vitro* du CYP n'a été observée qu'à des concentrations d'environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme aux doses comprises dans l'intervalle entre 300 et 800 mg/jour. Sur la base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de la quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, réglé par le cytochrome P450.

Il ressort d'études animales que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques n'a pas montré d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après administration de quétiapine.

Élimination

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. Environ 73 % d'un médicament radiomarqué est excrété dans les urines et 21 % dans les fèces, dont moins de 5 % de la radioactivité totale provient du médicament sous forme inchangée. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrétée dans les urines, est inférieure à 5 %.

Populations particulières de patients

Sexe

Les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine ne diffèrent pas selon le sexe.

Personnes âgées

La clairance moyenne de la quétiapine chez les sujets âgés est approximativement 30 à 50 % inférieure à celle observée chez des adultes de 18 à 65 ans.

Troubles de la fonction rénale

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 25 % chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m^2), mais les valeurs individuelles de clairance se situent dans les limites observées chez les

sujets normaux.

Troubles de la fonction hépatique

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine diminue d'environ 25 % chez les personnes atteintes de troubles hépatiques connus (cirrhose alcoolique stable). Puisque la quétiapine est largement métabolisée par le foie, on doit s'attendre à des taux plasmatiques plus élevés chez les sujets atteints de troubles hépatiques. Une adaptation de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

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

Aucune donnée n'est disponible pour la quétiapine à libération prolongée chez les enfants et les adolescents.

5.3. Données de sécurité préclinique

Différentes études *in vitro* et *in vivo* n’ont démontré aucune génotoxicité. Chez des animaux de laboratoire, lors d’une exposition à un niveau cliniquement significatif, les anomalies suivantes ont été mises en évidence, mais n’ont à ce jour pas encore été confirmées lors des études cliniques prolongées : chez le rat, une pigmentation de la thyroïde ; chez le singe *Cynomolgus*, une hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques de T3, une diminution de la concentration d’hémoglobine ainsi que du nombre de globules rouges et blancs et chez le chien, une opacité cornéenne ainsi qu’une cataracte (pour cataracte et opacité cornéenne, voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez le lapin, l'incidence des courbures du carpe / tarse chez le fœtus était augmentée. Cet effet est apparu en présence de signes maternels manifestes telle qu’une réduction de la prise de poids. Ces effets étaient visibles à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement supérieurs à ceux des humains à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de cette découverte pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité menée chez le rat, une légère diminution de la fertilité des mâles, 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

Copolymère d'acide méthacrylique et d’acrylate d'éthyle (1 :1) type A, lactose anhydre, stéarate de magnésium, maltose cristallin, talc.

Enrobage

Copolymère d'acide méthacrylique et d’acrylate d'éthyle (1 :1) type A, citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Flacon en PEHD : La durée de conservation n’est pas modifiée après ouverture du flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée sont conditionnés sous plaquettes blanches opaques (PVC/PCTFE-aluminium) ou en flacon blanc opaque en PEHD avec bouchon à vis sécurité enfant en polypropylène doublé d’un scellage étanche, et insérés dans un étui en carton.

Les tailles de conditionnement sous plaquettes sont : 10, 30, 50, 56, 60 et 100 comprimés.

Les tailles de conditionnement en flacon sont : 60 et 120 comprimés.

La présentation de 120 comprimés est réservée à l’usage hospitalier et à la dispensation en milieu hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 283 7 7 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PCTFE-aluminium)
- 34009 300 283 9 1 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/PCTFE-aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.