

ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU MÉDICAMENT, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
AT - Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
AT - Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
AT - Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
AT - Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
AT - Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
BE - Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
CY - Chypre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
CY - Chypre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
CY - Chypre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
CY - Chypre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DE - Allemagne	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DE - Allemagne	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
DE - Allemagne	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DE - Allemagne	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DE - Allemagne	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DK - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DK - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DK - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DK - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
DK - Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
EL - Grèce	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
EL - Grèce	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
EL - Grèce	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
EL - Grèce	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
EL - Grèce	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
ES- Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
ES- Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Spain				
ES- Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
ES- Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
ES- Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
FI - Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IS - Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IS - Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IS - Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IS - Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IS - Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IE - Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IE - Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
IE - Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IE - Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
IE - Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
LU - Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
MT - Malte	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
MT - Malte	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
MT - Malte	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
MT - Malte	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
MT - Malte	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NL – Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NL – Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NL – Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	The Netherlands				
NL – Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NL – Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NO- Norvège	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NO- Norvège	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NO- Norvège	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NO- Norvège	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
NO- Norvège	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PL - Pologne	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
SE - Suède	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
SE - Suède	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
SE - Suède	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
SE - Suède	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
SE - Suède	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE SEROQUEL XR ET NOMS ASSOCIES (voir annexe I)

La quétiapine est un agent antipsychotique atypique, qui, associée à son métabolite actif, la norquétiapine, interagit avec plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs. Comme pour d'autres agents antipsychotiques, le mécanisme d'action exact de la quétiapine est inconnu, mais la combinaison de l'antagonisme des récepteurs et d'une plus forte sélectivité pour les récepteurs 5HT₂ de la sérotonine par rapport à celle pour les récepteurs D₂ de la dopamine peut contribuer à son activité psychotrope et à ses propriétés de stabilisation de l'humeur.

Seroquel (fumarate de quétiapine), comprimés à libération prolongée (XR) dosés à 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg, a été autorisé dans l'Union européenne via des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les indications suivantes:

- traitement de la schizophrénie y compris la prévention des rechutes chez des patients schizophréniques stables, qui ont été maintenus sous Seroquel XR;
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans le trouble bipolaire;
- traitement des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire;
- prévention de la récurrence chez les patients présentant des troubles bipolaires, chez les patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine.

Une demande de modification de type II des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058) soumise par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), Astra Zeneca AB, via la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM), pour y inclure le traitement des épisodes récurrents chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (TDM), excluant l'utilisation en tant que traitement initial et mis en œuvre lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une prise en charge appropriée à l'aide d'un autre traitement antidépresseur, a été rejetée par tous les États membres concernés, le 15 mai 2009.

Le 22 mai 2009, le TAMM a formé une saisine au titre de l'article 6, paragraphe 13, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission, demandant au CHMP d'examiner s'il est approprié d'introduire Seroquel XR, à la dose de 50 à 300 mg/jour, dans une population de patients présentant des troubles dépressifs majeurs, excluant l'utilisation en tant que traitement initial et mis en œuvre lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une prise en charge appropriée à l'aide d'un autre traitement antidépresseur.

Le CHMP a réévalué les données soumises par le TAMM dans le cadre de la modification de type II via la procédure de reconnaissance mutuelle, ainsi que des informations supplémentaires soumises par le TAMM par écrit et lors d'explications orales au cours de cette procédure de saisine.

Efficacité

Le TAMM a présenté six études de monothérapie et deux études de traitement d'appoint.

Dans cinq études de monothérapie, contrôlées contre placebo (y compris une étude menée chez des sujets âgés), les effets de la quétiapine ont été montrés dans une population TDM non restreinte. Les deux études de traitement d'appoint, incluant des patients ayant développé une réponse non appropriée à au moins un traitement antidépresseur initial, ont montré des effets statistiquement significatifs et cliniquement importants pour la quétiapine, par comparaison avec le placebo. Dans l'étude de prévention des rechutes (monothérapie), également menée dans une population TDM non restreinte, mais après 14 à 26 semaines de traitement en ouvert, les répondants ont été randomisés pour poursuivre le traitement par la quétiapine ou par le placebo pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines et ont présenté des résultats significatifs et cliniquement importants en faveur du traitement actif.

Le CHMP, sur la base des données disponibles et après consultation du groupe consultatif scientifique pour les neurosciences cliniques (SAG-CNS), a considéré que l'efficacité dans l'indication

thérapeutique demandée par le TAMM, à savoir la monothérapie chez les patients souffrant d'épisodes récurrents de dépression majeure, qui ne peuvent bénéficier d'une prise en charge appropriée à l'aide d'autres antidépresseurs, n'avait pas été explicitement examinée dans les études réalisées. Les études de monothérapie contrôlées contre placebo n'ont pas porté sur la population cible et le profil de sécurité potentiellement meilleur des autres antidépresseurs exclut un rapport positif entre efficacité et sécurité dans l'indication revendiquée.

Il a néanmoins été noté que des preuves indirectes indiquent qu'un effet peut être attendu après échec d'un traitement en cours ou antérieur (réponse insuffisante ou intolérance) par un ou deux antidépresseurs. Le bénéfice potentiel en tant que traitement d'appoint a donc été pris en considération.

L'efficacité à court terme démontrée dans les deux études de traitement d'appoint chez des patients ayant développé une réponse inappropriée à un traitement par un antidépresseur en monothérapie présentait un rapport positif avec le profil de sécurité déjà connu de la quétiapine. De plus, bien qu'un manque de données sur l'efficacité à long terme ait été reconnu, le CHMP a accepté l'extrapolation à partir de l'étude de prévention des rechutes par monothérapie.

Le CHMP a conclu que la quétiapine présente un bénéfice potentiel lorsqu'elle est utilisée en tant que traitement d'appoint des épisodes dépressifs majeurs chez les patients souffrant de TDM, qui développent une réponse sub-optimale à un antidépresseur en monothérapie.

Sécurité

Le profil de sécurité dans la population TDM s'est avéré concorder avec le profil de sécurité déjà connu de la quétiapine dans d'autres indications.

Les études de monothérapie de courte durée ont montré que les patients traités par la quétiapine présentaient davantage d'événements indésirables et un taux de sortie d'étude plus élevé en raison d'événements indésirables, par comparaison avec les témoins actifs, à savoir les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, duloxétine et escitalopram. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec la quétiapine étaient sécheresse buccale, sédation et somnolence, tandis que nausées et maux de tête étaient plus fréquemment signalés avec les témoins actifs.

Le profil de sécurité global chez des patients âgés était similaire à celui de patients adultes plus jeunes; cependant, il a été observé une fréquence plus élevée de somnolence, de sensation vertigineuse et de symptômes extrapyramidaux (EPS).

Il n'y a pas de données de sécurité à long terme, contrôlées contre des témoins actifs, pour les TDM et les données randomisées de retrait, contrôlées contre placebo, sont d'une valeur limitée à cause de la diminution du nombre de patients au fil du temps. Le CHMP a néanmoins noté que le schéma des événements indésirables dans la phase randomisée de cette étude était similaire à celui observé dans les études de courte durée.

Le CHMP a conclu que le profil de sécurité pour le traitement d'appoint dans les études de courte durée était similaire à la sécurité démontrée pour la monothérapie. Cependant, le comité a convenu que la sécurité à long terme dans le traitement d'appoint est nécessaire, compte tenu du nombre potentiellement élevé de combinaisons possibles et des inquiétudes potentielles identifiées concernant la sécurité à long terme (notamment les changements métaboliques et les événements liés aux EPS). Le CHMP a convenu qu'il serait possible de gérer les inquiétudes potentielles concernant la sécurité à long terme par une actualisation des mises en garde dans les informations sur le produit et une collecte de données dans le cadre des études déjà en cours et de nouvelles études de sécurité post-autorisation (PASS), qui seront incluses dans le plan de gestion des risques actualisé.

Sur la base des éléments ci-dessus, le rapport bénéfice-risque est considéré comme étant positif pour Seroquel XR en tant que traitement d'appoint des épisodes dépressifs majeurs chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur, qui ont développé une réponse sub-optimale à une monothérapie initiale par antidépresseur, sous réserve du respect des conditions d'autorisation de mise sur le marché.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE

Considérant que

- le comité a estimé que la saisine formée par le TAMM au titre de l'article 6, paragraphe 13, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission pour Seroquel XR et les noms associés (voir annexe I);
- le CHMP a examiné s'il est approprié d'introduire Seroquel XR, à la dose de 50 à 300 mg/jour, dans une population de patients présentant des troubles dépressifs majeurs, excluant l'utilisation en tant que traitement initial et mis en œuvre lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une prise en charge appropriée à l'aide d'un autre traitement antidépresseur;
- le comité a tenu compte de toutes les données disponibles présentées en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité de la quétiapine;
- le CHMP a reconnu que des effets pertinents ont été démontrés pour le traitement d'appoint chez des patients n'ayant pas répondu à au moins un traitement antidépresseur. Bien qu'il manque des données d'efficacité à long terme, le comité a conclu qu'il est acceptable d'extrapoler les données de maintien issues d'études de monothérapie;
- le CHMP a de plus conclu que malgré le manque de données de sécurité à long terme, les inquiétudes potentielles concernant la sécurité à long terme (en particulier les changements métaboliques et les événements liés aux EPS), y compris les combinaisons potentiellement possibles de la quétiapine en tant que traitement d'appoint, devant être gérées de manière appropriée en collectant des données dans les études déjà en cours et de nouvelles études de sécurité post-autorisation (PASS), qui seront incluses dans le plan de gestion des risques actualisé;
- le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque est positif pour Seroquel XR en tant que traitement d'appoint des épisodes dépressifs majeurs, chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur ayant développé une réponse sub-optimale à une monothérapie initiale par antidépresseur, après avoir examiné le profil de sécurité de Seroquel;
- le CHMP a conclu que les informations sur le produit pour la quétiapine doivent refléter le manque actuel de données à long terme sur la quétiapine en tant que traitement d'appoint des épisodes dépressifs majeurs, chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur ayant développé une réponse sub-optimale à une monothérapie initiale par antidépresseur et a par conséquent recommandé les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice,

le CHMP a recommandé la modification de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit et la notice figurent à l'annexe III pour Seroquel XR et les noms associés (voir annexe I) et conformément aux conditions précisées à l'annexe IV.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 50 mg, comprimé à libération prolongée
SEROQUEL XR 150 mg, comprimé à libération prolongée
SEROQUEL XR 200 mg, comprimé à libération prolongée
SEROQUEL XR 300 mg, comprimé à libération prolongée
SEROQUEL XR 400 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SEROQUEL XR 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 119 mg de lactose (anhydre) par comprimé
SEROQUEL XR 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 71 mg de lactose (anhydre) par comprimé
SEROQUEL XR 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 50 mg de lactose (anhydre) par comprimé
SEROQUEL XR 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 47 mg de lactose (anhydre) par comprimé
SEROQUEL XR 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 15 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Les comprimés de SEROQUEL XR 50 mg sont de couleur pêche et gravés « XR 50 » sur une face.
Les comprimés de SEROQUEL XR 150 mg sont blancs et gravés « XR 150 » sur une face.
Les comprimés de SEROQUEL XR 200 mg sont jaunes et gravés « XR 200 » sur une face.
Les comprimés de SEROQUEL XR 300 mg sont jaune-clair et gravés « XR 300 » sur une face.
Les comprimés de SEROQUEL XR 400 mg sont blancs et gravés « XR 400 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SEROQUEL XR est indiqué pour :

- le traitement de la schizophrénie, y compris :
 - la prévention des rechutes chez les patients schizophrènes stables qui sont maintenus sous SEROQUEL XR.
- le traitement des troubles bipolaires :
 - Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
 - Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.
 - Pour la prévention de la récurrence chez des patients présentant des troubles bipolaires, chez des patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (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 relatif de SEROQUEL XR (voir rubrique 4.4) .

4.2 Posologie et mode d'administration

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.

SEROQUEL XR doit être pris en une seule prise journalière, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés.

Adultes

Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

SEROQUEL XR doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie journalière de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie journalière 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.

Pour le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires

SEROQUEL XR doit être pris au moment du coucher. La dose journalière 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. Des doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Au cas par cas et dans l'éventualité de problème de tolérance, les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose jusqu'à la dose minimum de 200 mg pouvait être envisagée.

Pour la prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires

Pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients qui ont répondu au SEROQUEL XR pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par SEROQUEL XR à la même dose administrée au moment du coucher. SEROQUEL XR 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 pour le traitement de maintien.

Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble dépressif majeur (TDM) :

SEROQUEL XR doit être administré avant le moment du coucher. La posologie journalière de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, et de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet anti-dépresseur 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. Les prescripteurs doivent 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 SEROQUEL, comprimés à libération immédiate, à SEROQUEL XR

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

Personnes âgées

Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques et anti-dépresseurs, SEROQUEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter plus progressivement la dose et la dose thérapeutique journalière de SEROQUEL XR peut être inférieure à celle des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera 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 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 22^{ème}.

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

Enfants et adolescents

SEROQUEL XR n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées 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. SEROQUEL XR doit dès lors être utilisé avec prudence 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 sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance du patient.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament.

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 SEROQUEL XR est indiqué pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire ainsi qu'en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un TDM, le profil de sécurité devra être interprété 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).

Enfants et Adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

SEROQUELXR est déconseillé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec Seroquel 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 et symptômes extrapyramidaux) 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 de fonction thyroïdienne ont également été observés chez les enfants et les adolescents.

De plus, les implications sur la sécurité à long-terme du traitement par Seroquel 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 les adolescents traités par Seroquel, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison avec le placebo chez des patients traités pour schizophrénie et manie bipolaire (voir rubrique 4.8).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-mutilation 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 de rétablissement. De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause des facteurs de risque connus pour la maladie traitée.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels Seroquel XR est prescrit peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. 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 dès lors 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 par placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes souffrant de 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, ou de pensées suicidaires et 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 par placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités avec la quétiapine par comparaison avec ceux traités par 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.

Symptômes extrapyramidaux :

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine était 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 rubrique 4.8).

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 liée à une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nocive 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 SEROQUEL XR devront être envisagés. 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 de la somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la 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 dépression bipolaire et les patients présentant un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un TDM qui présentent 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.

Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses en rapport (voir rubrique 4.8) qui, comme la somnolence, apparaît habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut majorer 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.

Système cardiovasculaire :

SEROQUEL XR doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. La quétiapine peut induire une hypotension orthostatique, en particulier pendant la période d'adaptation posologique initiale. Dans ce cas, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive. Un schéma d'ajustement plus lent peut être envisagé chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Convulsions :

Dans des études cliniques contrôlées portant sur des patients sous quétiapine ou placebo, aucune différence de fréquence des convulsions n'est apparue. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence s'impose 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 créatinine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par SEROQUEL XR doit être arrêté et un traitement médical approprié sera instauré.

Neutropénie sévère :

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est

manifestée dans les deux mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. Dans l'expérience après la commercialisation, la leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu après arrêt du traitement par la quétiapine. 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. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et tout symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être surveillé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 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 SEROQUEL XR que s'il estime que les bénéfices de SEROQUEL XR l'emportent sur les risques liés à l'abandon 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 en usage pour les antipsychotiques.

Hyperglycémie :

Une hyperglycémie et /ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une cétoacidose ou un coma ont été rapportées rarement, 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 en usage pour les 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.

Risque métabolique :

Etant donné les changements observés sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides au cours des études cliniques, une aggravation du profil de risque métabolique individuel du patient est possible, et devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

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 s'impose lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque 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).

Sevrage :

Après un arrêt brusque de la quétiapine, ont été rapportés des symptômes aigus de sevrage 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 souffrant de psychose liée à une démence :

SEROQUEL XR n'est pas approuvé pour le traitement des patients souffrant de psychose liée à la 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. SEROQUEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse a signalé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Cependant, dans deux études contrôlées par 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. Ces données ne prouvent pas qu'il existe un lien de causalité entre le traitement par la quétiapine et le décès de patients âgés souffrant de démence.

Dysphagie

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

Thrombo-embolies veineuses

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

Information supplémentaire :

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

Lactose :

Les comprimés de SEROQUEL XR contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

En raison des effets primaires de la quétiapine sur le système nerveux central, SEROQUEL XR sera utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

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'AUC 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 un traitement par la quétiapine.

Lors d'une étude à doses multiples chez des patients, destinée à 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 (AUC)) 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. Cette interaction peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus basses, pouvant affecter l'efficacité du traitement par SEROQUEL XR.

L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) 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 SEROQUEL XR ne sera possible que si le prescripteur estime que les bénéfices de SEROQUEL XR l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur enzymatique. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et qu'il soit si nécessaire remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique) (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été significativement modifiée 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 risperidone ou halopéridol n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la quétiapine. L'utilisation concomitante de quétiapine et de thioridazine a augmenté la clairance de la quétiapine de 70 % environ.

La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de cimétidine.

La pharmacocinétique du lithium n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de la quétiapine.

Les profils pharmacocinétiques du valproate sodique et de la quétiapine ne subissent pas de modification cliniquement significative en cas d'administration concomitante.

On n'a pas réalisé d'études formelles d'interaction avec les médicaments cardiovasculaires couramment prescrits.

La prudence s'impose lorsque l'on utilise de la quétiapine simultanément avec des médicaments susceptibles de perturber la balance en électrolytes ou d'allonger l'intervalle QT.

4.6 Grossesse et allaitement

Dans l'espèce humaine, la sécurité et l'efficacité de la quétiapine pendant la grossesse n'ont pas encore été établies. Jusqu'à présent, les études chez l'animal n'ont révélé aucune toxicité, bien que les effets potentiels sur le tissu oculaire fœtal n'aient pas été étudiés. Dès lors, l'administration de SEROQUEL XR durant la grossesse ne devra être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus. Des symptômes de sevrage néonataux ont été décrits après exposition à la quétiapine pendant la grossesse.

Le degré d'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel humain n'est pas connu. Dès lors, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par SEROQUEL XR.

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

En raison de ses effets primaires sur le système nerveux central, la quétiapine 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 sont: somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, légère asthénie, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique et dyspepsie.

Comme avec les autres antipsychotiques, ont été associés à la prise de quétiapine : gain pondéral, syncopes, syndrome malin des neuroleptiques, leucopénie, neutropénie et œdème périphérique.

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

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent	leucopénie ¹
Peu fréquent	éosinophilie, thrombocytopénie
Inconnu	neutropénie ¹

Affections du système immunitaire

Peu fréquent	hypersensibilité
Très rare	réaction anaphylactique ⁶

Affections endocriniennes

Fréquent	Hyperprolactinémie ¹⁶
----------	----------------------------------

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent	augmentation de l'appétit
Très rare	diabète ^{1,5,6}

Affections psychiatriques

Fréquent	rêves anormaux et cauchemars
	Idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰

Affections du système nerveux

Très fréquent	sensations vertigineuses ^{4,17} , somnolence ^{2,17} , céphalées
Fréquent	syncope ^{4,17}
	symptômes extrapyramidaux ^{1,21} , dysarthrie
Peu fréquent	convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos dyskinésie tardive ^{1,6}

Affections cardiaques

Fréquent	tachycardie ⁴
----------	--------------------------

Affections oculaires

Fréquent	vision voilée
----------	---------------

Affections vasculaires

Fréquent hypotension orthostatique^{4, 17}
Rare Trombo-embolies veineuses¹

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent rhinite

Affections gastro-intestinales

Très fréquent bouche sèche
Fréquent constipation, dyspepsie
Peu fréquent dysphagie⁸

Affections hépatobiliaires

Rare ictère⁶
hépatite⁶

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare œdème de quincke⁶, syndrome de Stevens-Johnson⁶

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare priapisme, Galactorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : symptômes de sevrage (arrêt du traitement)^{1,10}
Fréquent légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité
Rare syndrome malin des neuroleptiques¹

Investigations

Très fréquent : élévation des concentrations sériques de triglycérides¹¹
élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL)¹²
diminution du cholestérol HDL¹⁸, gain pondéral⁹
Fréquent élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)³, diminution du nombre de neutrophiles, élévation de la glycémie jusqu'à des valeurs hyperglycémiques⁷
Peu fréquent élévation de la concentration de gamma-GT³, diminution du nombre de plaquettes¹⁴,
Allongement du QT^{1, 13, 19}
Rare élévation de la créatine phosphokinase sanguine¹⁵

¹ Voir rubrique 4.4.

² De la 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 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 Une exacerbation d'un diabète préexistant a été très rarement signalée.

⁶ 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 Seroquel.

⁷ Des glycémies à jeun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ou des glycémies non à jeun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), au moins une fois.

⁸ 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.

⁹ Sur base d'une augmentation de plus de 7% du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement.

- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Triglycérides ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois.
- ¹² Cholestérol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois. Une augmentation du cholestérol LDL \geq de 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients qui ont présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- ¹³ Voir texte ci-dessous
- ¹⁴ Plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ au moins une fois
- ¹⁵ D'après les rapports d'effets indésirables notifiés au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
- ¹⁶ Les concentrations de prolactine (patients > 18 ans) : >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) chez les hommes ; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) chez les femmes, à un moment quelconque.
- ¹⁷ Peut conduire à des chutes.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur cliniquement significative est similaire pour la quétiapine et le placebo.
- ²⁰ Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par SEROQUEL XR ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 et 5.1).
- ²¹ Voir rubrique 5.1.

Des cas d'allongement de QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicée, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après utilisation de neuroleptiques, et sont considérés comme des effets de classe.

Le traitement par la quétiapine a été associé à de faibles diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose, particulièrement la T₄ totale et la T₄ libre. La réduction de la T₄ totale et de la T₄ libre était maximale dans les 2 à 4 premières semaines de traitement par SEROQUEL, sans majoration ultérieure en cas de traitement prolongé. Dans presque tous les cas, l'arrêt du traitement par SEROQUEL a permis le retour à la normale de la T₄ totale et de la T₄ libre, indépendamment de la durée du traitement. De plus faibles diminutions de la T₃ totale et de la r-T₃ ont été observées, mais seulement pour des doses plus élevées. Les concentrations de TBG (« thyroxin binding globulin ») étaient inchangés et en général aucune augmentation réciproque de la TSH n'a été observée. Rien n'indique que la quétiapine induise un hypothyroïdisme cliniquement significatif.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

Les mêmes 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 enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : 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 ($< 1/10\ 000$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : augmentation de l'appétit

Investigations

Très fréquent : Augmentation de la prolactine¹, augmentations de la pression sanguine²

Affections du système nerveux

Très fréquent : symptômes extrapyramidaux ³

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : irritabilité⁴

1. concentration de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) chez les sujets de sexe masculin ; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont une augmentation de la concentration de prolactine > 100µg/l.
2. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institutes 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 contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents.
3. Voir 5.1
4. Note : La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais l'irritabilité pourrait avoir différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, une issue fatale a été rapportée à la suite d'un surdosage aigu de 13,6 g et, après commercialisation, avec des doses aussi faibles que 6 g de SEROQUEL seul. Toutefois, une survie a également été rapportée après surdosage aigu avec des doses allant jusqu'à 30 g. Dans des études de surveillance post- commercialisation, de très rares cas de surdosage en quétiapine seule ont été rapportés, ayant entraîné la mort, un coma ou un allongement du QT.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4: Système cardiovasculaire).

En général, les signes et symptômes rapportés résultaient d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la substance active, comme une somnolence et une sédation, une tachycardie et une hypotension.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la quétiapine. En cas de symptômes sévères, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments ; des soins intensifs sont recommandés, incluant d'assurer la liberté des voies aériennes et de maintenir la respiration, d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, ainsi que de contrôler et soutenir le système cardiovasculaire. 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.

On continuera à veiller sur le patient et à le contrôler jusqu'à son rétablissement.

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 actif chez l'homme, la norquétiapine, présent dans le plasma, 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 SEROQUEL à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques. De plus, la norquétiapine a une grande affinité pour le transporteur de noradrénaline (NAT). La quétiapine et la norquétiapine présentent également une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et α_1 -adrénergiques, et une plus faible affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques et les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A}. L'affinité de la quétiapine pour les récepteurs muscariniques ou les récepteurs de la benzodiazépine est négligeable.

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.

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de SEROQUEL XR dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo, d'une durée de 6 semaines, chez des patients répondant aux critères de la schizophrénie du DSM-IV ; elle a également été prouvée dans le cadre d'une étude de passage, avec contrôle par un produit actif, de SEROQUEL comprimés à libération immédiate à SEROQUEL XR chez des patients schizophrènes cliniquement stables, dans un contexte extrahospitalier. Le critère d'évaluation principal dans l'étude contrôlée par placebo était la modification du score PANSS total entre l'évaluation de départ et l'évaluation finale. L'administration de SEROQUEL XR 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. Il s'agissait des 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 qui étaient stables sous 400 mg à 800 mg de SEROQUEL, comprimés à libération immédiate, l'efficacité se maintenait lorsque les patients passaient sous une dose journalière équivalente de SEROQUEL XR en 1 prise quotidienne.

Dans une étude à long terme portant sur des patients schizophrènes stables prenant SEROQUEL XR pendant 16 semaines, SEROQUEL XR 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 SEROQUEL XR, par rapport à 68,2% sous placebo. La dose moyenne était de 669 mg. Aucun autre problème de tolérance lié au traitement par SEROQUEL XR n'a été observé pendant 9 mois (durée médiane : 7 mois). Il faut noter que le nombre de mentions d'effets indésirables extrapyramidaux et de prises de poids n'avait pas augmenté en cas d'utilisation de SEROQUEL XR pendant une période plus longue.

Troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, SEROQUEL s'est montré supérieur au placebo en efficacité dans la réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie.

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

Lors d'une étude clinique, chez des patients présentant des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires I ou II, une dose de SEROQUEL XR de 300 mg par jour s'est montrée supérieure en efficacité 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 portant sur le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la prise de SEROQUEL IR 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 d'au moins 50% d'amélioration du score total MADRS par rapport à la ligne de base. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de SEROQUEL IR et ceux recevant une dose de 600 mg.

Dans la phase de continuation de 2 de ces études, il a été démontré qu'un traitement à long terme chez des patients qui répondent à 300 mg ou à 600 mg de SEROQUEL IR, était efficace comparé au traitement avec placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs mais pas les symptômes maniaques.

Lors de 2 études portant sur la prévention de la récurrence et évaluant la quétiapine en association avec des stabilisateurs de l'humeur, chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, l'association avec la quétiapine était supérieure à la monothérapie des stabilisateurs de l'humeur en augmentant le temps de récurrence des événements d'humeurs (maniaques, mixtes ou dépressifs). La quétiapine a été administrée 2 fois par jour totalisant 400 à 800 mg par jour et en traitement concomitant avec le lithium ou le valproate.

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

Episodes dépressifs majeurs (TDM)

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients qui avaient présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. Seroquel XR aux doses de 150 mg et 300 mg/jour, administré en traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur en cours (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine), s'est montré plus efficace que l'antidépresseur seul pour réduire les 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 SEROQUEL XR en monothérapie, toutefois SEROQUEL XR est indiqué 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, Seroquel XR aux posologies de 50 mg/j, 150 mg/j et 300 mg/j a montré une efficacité supérieure au placebo pour diminuer les 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 Seroquel XR en monothérapie administré en ouvert pendant au moins 12 semaines ont été randomisés de façon à recevoir soit Seroquel XR une fois par jour, soit un placebo, sur une durée allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne de Seroquel XR pendant la phase randomisée était de 177 mg/jour. L'incidence des rechutes était de 14,2% chez les patients traités par Seroquel XR et de 34,4% chez les patients traités par placebo.

Dans une étude à court terme (9 semaines) portant sur des patients âgés (66 à 89 ans) sans démence, souffrant d'un trouble dépressif majeur, l'administration à dose variable de Seroquel XR, 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 Seroquel XR 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. La dose moyenne de Seroquel XR 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 Seroquel XR 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 de 75 ans était de 19%.

Sécurité clinique

Lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo portant sur 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 traités par 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 avec 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 avec placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4% pour SEROQUEL XR comparée à 3,2% pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées avec placebo portant sur le trouble dépressif majeur chez les patients âgés, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0% pour SEROQUEL XR et de 2,3% pour le placebo. Dans la dépression bipolaire et le TDM, la fréquence des effets indésirables individuels (tels que akathisie, désordres extrapyramidaux, tremblement, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédaient pas 4% dans chacun des groupes traités.

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées par 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 à 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose à 800 mg par jour), comparé à 0,2 kg chez les patients traités par placebo. Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids $\geq 7\%$ 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 traités par placebo.

Des essais de 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 qui ont été 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 poids moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la ligne de base de la phase ouverte. Pour les patients qui ont été 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 de base de la phase ouverte.

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

Lors des études cliniques contrôlées par placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,72 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 0,73% chez les patients traités par placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées par placebo, ouvertes, comparateur actif; patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$), l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % chez les patients traités par la quétiapine, et de 0 % chez les patients traités par placebo, et l'incidence pour $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ était de 0,75 % chez les patients traités par la quétiapine, et de 0,11 % chez les patients traités par placebo.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

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

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

Lors d'une étude en schizophrénie, la différence moyenne de score sur l'échelle PANSS par rapport à la ligne de base (actif après déduction du placebo) était de - 8,16 pour SEROQUEL 400 mg/jour et - 9,29 pour SEROQUEL 800 mg/jour.

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

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

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

Symptômes extrapyramidaux

Dans une étude contrôlée par placebo à court terme en monothérapie chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) souffrant de schizophrénie, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 12,9 % pour la quétiapine et 5,3% pour le placebo, alors que la fréquence des effets indésirables individuels (ex akathisie, tremblements, troubles extrapyramidaux, hypokinésie, agitation, hyperactivité psychomotrice, rigidité musculaire, dyskinésie) n'a pas excédé 4,1% quelque soit le traitement. Dans une étude contrôlée par placebo à court terme en monothérapie chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) souffrant de manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 3,6 % pour la quétiapine et 1,1% pour le placebo. Dans une étude ouverte à long terme sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux apparaissant avec le traitement était de 10%.

Gain de poids

Lors d'études cliniques à court terme chez les patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans), 17% des patients traités par la quétiapine et 2,5 % des patients traités par placebo ont gagné 7% ou plus de leur poids corporel. En ajustant sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la ligne de base de l'indice de masse corporelle (BMI) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif ; 18,3 % des patients qui ont été traités avec la quétiapine pour une durée d'au moins 26 semaines ont rencontré ce critère.

Suicide/Pensées suicidaires ou aggravation clinique

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo à court terme chez des patients pédiatriques souffrant de schizophrénie, la fréquence des événements de type suicidaire était de 1,4% (2/147) pour la quétiapine et 1,3% (1/75) pour le placebo chez des patients de moins de 18 ans. Lors d'études contrôlées par placebo à court terme chez des patients pédiatriques souffrant de manie bipolaire, la fréquence des événements de type suicidaire était de 1,0% (2/193) pour la quétiapine et 0 % (0/90) pour le placebo chez des patients de moins de 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. SEROQUEL XR occasionne des pics plasmatiques de la quétiapine et de la norquétiapine après environ 6 h qui suivent l'administration (T_{max}). Les concentrations molaires maximums 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 SEROQUEL XR, administré 1 fois par jour, à une même dose journalière de fumarate de quétiapine à libération immédiate (SEROQUEL comprimés 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 SEROQUEL XR à SEROQUEL comprimés à libération immédiate, l'ASC du métabolite norquétiapine est inférieure de 18%.

Dans une étude portant sur les effets de la consommation d'aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, on a constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative d'environ 50% du C_{max} et d'environ 20% de l'ASC de SEROQUEL XR. 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 le C_{max} ou sur l'ASC de la quétiapine. Il est donc recommandé de prendre SEROQUEL XR une fois par jour, en dehors des repas.

Distribution

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

Métabolisme

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, réglé par le cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formé et éliminé 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 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, excrété 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 souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²), 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 souffrant de troubles hépatiques. Une adaptation de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

Des données pharmacocinétiques ont été échantillonnées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec 400 mg de quétiapine 2 fois par jour. A

l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la C_{max} chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'AUC et la C_{max} pour le métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus grands, respectivement d'approximativement 62% et 49% chez les enfants (10-12 ans) et respectivement de 28% et 14% chez les adolescents (13-17 ans), par comparaison avec les adultes.

Aucune donnée n'est disponible pour SEROQUEL XR chez les enfants et les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Différentes études *in vitro* et *in vivo* n'ont démontré aucune génotoxicité. Des animaux de laboratoire, lors d'une exposition à un niveau cliniquement significatif ont montré les anomalies suivantes, qui n'ont à ce jour pas encore été confirmées lors des études cliniques prolongées:

Chez le rat, on a observé une pigmentation de la thyroïde; chez le singe *Cynomolgus*, on a constaté une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques 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 que de la cataracte.

Au vu de ces observations, il y a lieu d'évaluer les avantages d'un traitement par la quétiapine face aux risques encourus par le patient.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Cellulose microcristalline

Citrate de sodium

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Hypromellose

Enrobage:

Hypromellose

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde ferrique, jaune (E172) (comprimés de 50 mg, 200 mg et 300 mg)

Oxyde ferrique, rouge (E172) (comprimés de 50 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en polychlorotrifluoroéthylène et chlorure de polyvinyle et aluminium

Valeur du comprimé	Contenu boîte	Plaquettes thermoformées
--------------------	---------------	--------------------------

Comprimés 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg	10 comprimés	1 plaquette thermoformée de 10 comprimés
	30 comprimés	3 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
	50 comprimés	10 plaquettes thermoformées de 5 comprimés
	50 comprimés	5 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
	60 comprimés	6 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
	100 comprimés	10 plaquettes thermoformées de 10 comprimés
	100 comprimés	100 plaquettes thermoformées de 1 comprimé

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

SEROQUEL XR 50 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SEROQUEL XR 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 50 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 150 mg, comprimés à libération prolongée
Quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 150 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SEROQUEL XR 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 150 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 200 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

X = 10, 30, 50, 60, 100

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A completer au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A completer au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SEROQUEL XR 200 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 200 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 300 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE

MARCHE

[A completer au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A completer au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SEROQUEL XR 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 300 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 400 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
50 comprimés à libération prolongée
60 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE

MARCHE

[A completer au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A completer au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SEROQUEL XR 400 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SEROQUEL XR 400 mg, comprimés à libération prolongée
quétiapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

SEROQUEL XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, comprimés à libération prolongée

quétiapine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que SEROQUEL XR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SEROQUEL XR
3. Comment prendre SEROQUEL XR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SEROQUEL XR
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SEROQUEL XR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

SEROQUEL XR contient une substance qui s'appelle la quétiapine. Cette substance appartient au groupe de médicaments appelés les antipsychotiques. SEROQUEL XR peut être utilisé pour traiter diverses maladies telles que :

- la schizophrénie : où vous pouvez entendre ou sentir des choses qui ne sont pas présentes, croire des choses qui ne sont pas vraies ou vous sentir inhabituellement suspicieux, anxieux, confus, coupable, tendu ou dépressif ;
- la manie : où vous pouvez vous sentir très excité, exalté, agité, enthousiaste ou hyperactif ou avoir un mauvais jugement incluant le fait d'être agressif ou bouleversé
- la dépression bipolaire et les épisodes dépressifs majeurs dans le trouble dépressif majeur : où vous pouvez avoir un sentiment de tristesse ou vous pouvez trouver que vous êtes déprimé, vous sentir coupable, avoir un manque d'énergie, perdre l'appétit ou ne pas parvenir à dormir.

Lorsque SEROQUEL XR est pris pour traiter des épisodes dépressifs majeurs dans le trouble dépressif majeur, il sera pris en complément d'un autre médicament utilisé pour traiter cette maladie.

Votre médecin peut continuer à vous prescrire SEROQUEL XR même lorsque vous vous sentez mieux

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SEROQUEL XR

Ne prenez jamais SEROQUEL XR

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la quétiapine ou à l'un des autres composants contenus dans SEROQUEL XR (voir rubrique « 6. Informations supplémentaires ») ;
- si vous prenez un des médicaments suivants :
 - certains médicaments contre le VIH ;
 - les dérivés azolés (médicaments contre les infections par champignons) ;
 - l'érythromycine ou la clarithromycine (contre les infections) ;
 - le néfazodone (contre la dépression).

Ne prenez pas SEROQUEL XR si ce qui précède est d'application pour vous. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre SEROQUEL XR.

Faites attention avec SEROQUEL XR

Avant de prendre votre médicament, informez votre médecin si:

- vous, ou quelqu'un de votre famille, avez ou avez eu des problèmes cardiaques, p.ex. des troubles du rythme cardiaque ou si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un impact sur les battements de votre coeur;
- vous avez une tension artérielle basse;
- vous avez souffert d'apoplexie, particulièrement si vous êtes âgé;
- vous avez des problèmes de foie;
- dans le passé, vous avez eu une attaque (crise d'épilepsie);
- vous êtes diabétique ou présentez un facteur de risque de diabète. Dans ce cas, votre médecin peut décider de contrôler le taux de sucre dans le sang pendant votre traitement par SEROQUEL XR;
- vous savez que vous avez eu par le passé des taux faibles de globules blancs (qui peuvent ou non avoir été causés par d'autres médicaments) ;
- vous êtes une personne âgée atteinte de démence (perte des fonctions cérébrales). Si tel est le cas, SEROQUEL ne doit pas être pris parce que le groupe de médicaments auquel appartient SEROQUEL peut induire une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou, dans certains cas, de décès chez les patients âgés atteints de démence.
- vous, ou quelqu'un de votre famille, avez un antécédant de caillots sanguins, puisque des médicaments comme ceux-ci ont été associés à la formation de caillots sanguins.

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez:

- de fièvre, de rigidité musculaire sévère, de sueurs ou d'un niveau de conscience diminué (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat peut être nécessaire ;
- de mouvements incontrôlables, particulièrement au niveau du visage ou de la langue ;
- de sensations vertigineuses ou d'une sensation de somnolence sévère. Cela pourrait augmenter le risque de lésions accidentelles (chute) chez les patients âgés.

Ce type de médicaments peut occasionner ces affections.

Pensées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous souffrez de dépression, vous pouvez parfois avoir des pensées d'auto-mutilation ou de suicide. Ces manifestations peuvent être augmentées en début de traitement, car ce type de médicaments n'agit pas tout de suite mais habituellement après 2 semaines de traitement ou parfois davantage. Ces pensées peuvent aussi être plus fortes si vous stoppez brusquement votre médicament.

Vous êtes plus susceptible de présenter ce type de manifestations si vous êtes un jeune adulte. L'information provenant d'études cliniques a montré que le risque de pensées suicidaires et/ou de comportement suicidaire était accru chez les jeunes adultes âgés de moins de 25 ans souffrant de dépression.

Si vous avez des pensées suicidaires ou d'auto-mutilation à un moment donné, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif et lui demander de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression s'est aggravée ou s'il s'inquiète de changements dans votre comportement.

Une prise de poids a été observée chez des patients prenant SEROQUEL XR. Vous ou votre médecin devra vérifier votre poids régulièrement.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre

pharmacien, car il pourrait avoir une influence sur l'activité de ce médicament. Ceci est aussi applicable aux médicaments obtenus sans ordonnance et aux médicaments à base de plantes.

Ne prenez pas SEROQUEL XR si vous prenez un des médicaments suivants :

- certains médicaments contre le VIH ;
- les dérivés azolés (médicaments contre les infections par champignons) ;
- l'érythromycine ou la clarithromycine (contre les infections);
- le néfazodone (contre la dépression).

Informez votre médecin si vous utilisez un des médicaments suivants:

- médicaments destinés à l'épilepsie (tels que la phénytoïne ou la carbamazépine) ;
- médicaments destinés à l'hypertension ;
- les barbituriques (contre l'insomnie);
- la thioridazine (un autre médicament antipsychotique) ;
- médicaments qui ont un impact sur les battements de votre cœur. Par exemple, des médicaments qui peuvent causer une perturbation en électrolytes (faibles taux de potassium ou de magnésium) tels que les diurétiques (comprimés favorisant l'élimination de l'eau) ou certains antibiotiques (médicaments pour traiter les infections).

Consultez d'abord votre médecin avant d'interrompre la prise d'un de vos médicaments.

Aliments et boissons

- La nourriture peut avoir une influence sur SEROQUEL XR, et c'est la raison pour laquelle vous devez prendre vos comprimés au moins une heure avant un repas ou avant le moment du coucher;
- Vous devez faire attention à la quantité d'alcool que vous buvez. L'effet combiné de SEROQUEL XR et de l'alcool peut induire de la somnolence.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez SEROQUEL XR car il peut influencer l'activité du médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous souhaitez le devenir ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre SEROQUEL XR. Ne prenez pas SEROQUEL XR pendant la grossesse, à moins que vous n'en ayez parlé à votre médecin. Vous ne pouvez pas prendre SEROQUEL XR si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ces comprimés peuvent vous rendre somnolent. Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas d'outils ou de machines avant de savoir quel effet ces comprimés auront sur vous.

Informations importantes concernant certains composants de SEROQUEL XR

SEROQUEL XR contient du lactose qui est une sorte de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, vous devez prendre contact avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE SEROQUEL XR

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin décidera de la dose de départ. La dose d'entretien (dose journalière) dépendra de votre maladie et de vos besoins, mais la dose se situe généralement entre 150 et 800 mg.

- Vous devez prendre vos comprimés en une prise par jour.
- Ne cassez pas le comprimé, ne le mâchez pas et ne l'écrasez pas.
- Avalez vos comprimés en entier avec de l'eau.
- Prenez vos comprimés sans nourriture (au moins une heure avant un repas ou au moment du coucher, votre médecin vous dira à quel moment prendre vos comprimés).

- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez SEROQUEL XR. Il peut influencer l'activité du médicament. N'arrêtez pas la prise de vos comprimés, même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin ne vous le dise.

Problèmes hépatiques

Si vous avez des problèmes hépatiques, votre médecin peut changer votre dose.

Personnes âgées

Si vous êtes âgé, votre médecin peut changer votre dose.

Enfants et adolescents en dessous de 18 ans

SEROQUEL XR ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans.

Si vous avez pris plus de SEROQUEL XR que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de SEROQUEL XR que votre médecin ne vous en a prescrit, vous pouvez vous sentir somnolent, pris de vertige et avoir un pouls anormal. Contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche. Gardez vos comprimés de SEROQUEL XR avec vous.

Si vous oubliez de prendre SEROQUEL XR

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre le comprimé suivant, attendez jusqu'à ce moment-là.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre SEROQUEL XR

Si vous arrêtez soudainement de prendre SEROQUEL XR, vous pourriez être incapable de dormir (insomnies), vous sentir mal (nausées) ou souffrir de maux de tête, de diarrhées, de vomissements, de vertiges ou d'irritabilité. Votre médecin pourra vous proposer de réduire progressivement la dose avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, SEROQUEL XR peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)

- vertiges (pouvant conduire à des chutes), maux de tête, bouche sèche;
- somnolence (ceci peut disparaître après quelques temps lorsque vous continuez de prendre SEROQUEL XR) (pouvant conduire à des chutes);
- symptômes d'interruption du traitement (symptômes qui apparaissent lorsque vous arrêtez de prendre SEROQUEL XR) incluant : être incapable de dormir (insomnies), se sentir mal (nausées), maux de tête, diarrhées, être mal (vomissements), vertiges et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins 1 à 2 semaines est souhaitable ;
- prise de poids.

Fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 10):

- battements de cœur accélérés ;
- nez bouché;
- constipation, estomac indisposé (indigestion);
- sensation de faiblesse, syncope (pouvant conduire à des chutes);
- gonflements des bras ou des jambes;

- chute de tension en se levant. De ce fait, vous pouvez être pris de vertige ou vous évanouir (pouvant conduire à des chutes) ;
- augmentation des taux de sucre dans le sang ;
- vision voilée ;
- mouvements musculaires anormaux. Il peut s'agir de difficultés pour mettre les muscles en mouvement, de tremblements, d'agitation ou de raideurs musculaires non douloureuses ;
- rêves anormaux et cauchemars ;
- augmentation de la sensation de faim, augmentation de l'appétit ;
- sensation d'être irrité ;
- trouble de l'élocution et du langage ;
- pensées suicidaires et aggravation de votre dépression.

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100):

- attaques ou crises épileptiques;
- réactions allergiques telles que boursouffures (marbrures), gonflement de la peau et gonflement autour de la bouche;
- inconfort au niveau des jambes (également connu comme syndrome des jambes sans repos) ;
- difficulté à avaler;
- mouvements incontrôlables, principalement au niveau du visage ou de la langue.

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1000):

- température élevée (fièvre), maux de gorge ou ulcérations dans la bouche qui persistent longtemps, respiration accélérée, transpiration, muscles rigides, se sentir très somnolent ou proche de l'évanouissement;
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse);
- érection prolongée et douloureuse (priapisme) ;
- gonflement des seins et production inattendue de lait (galactorrhée) ;
- caillots sanguins dans les veines surtout dans les jambes (ces symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur de la jambe), qui peuvent voyager au travers des vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons, en causant des douleurs dans la poitrine et des difficultés à respirer. Si vous notez un de ces symptômes, demandez conseil immédiatement à votre médecin

Très rare (peut toucher moins d'une personne sur 10 000):

- aggravation d'un diabète déjà existant;
- Inflammation du foie (hépatite) ;
- éruption cutanée sévère, vésicules ou taches rouges sur la peau;
- réaction allergique sévère (nommée anaphylaxie), pouvant provoquer des difficultés respiratoires ou un choc;
- gonflement rapide de la peau, généralement autour des yeux, des lèvres et de la gorge (angioedème).

Le groupe de médicaments auquel appartient SEROQUEL XR peut provoquer des problèmes au niveau du rythme cardiaque. Ceux-ci peuvent être sévères et dans certains cas graves, fatals.

Certains effets indésirables ne se remarquent que dans les analyses de sang. Il peut s'agir de changements des taux sanguins de certaines matières grasses (triglycérides et cholestérol total) ou de sucres, d'une diminution du nombre de certains types de globules sanguins et d'une augmentation du taux sanguin d'une hormone appelée prolactine. Des augmentations de l'hormone prolactine peuvent dans de rares cas conduire à :

- un gonflement des seins et une production inattendue de lait chez les hommes et les femmes.
- des menstruations irrégulières ou une absence de menstruations chez les femmes.

Il se peut que votre médecin vous demande de subir de temps en temps un prélèvement sanguin.

Enfants et adolescents

Les mêmes effets indésirables survenant chez les adultes peuvent se produire également chez les enfants et les adolescents.

Les effets indésirables suivants ont été observés uniquement chez les enfants et les adolescents :

Très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)

- Augmentation de la pression sanguine

Les effets indésirables suivants ont été observés plus souvent chez les enfants et les adolescents :

Très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)

- Une augmentation de la quantité d'une hormone appelée prolactine dans la sang. Des augmentations de l'hormone prolactine peuvent dans de rares cas conduire à :
 - un gonflement des seins et une production inattendue de lait chez les garçons et les filles.
 - des menstruations irrégulières ou une absence de menstruations chez les filles
- augmentation de l'appétit
- mouvements musculaires anormaux. Il peut s'agir de difficultés pour mettre les muscles en mouvement, de tremblements, d'agitation ou de raideurs musculaires non douloureuses ;

5 COMMENT CONSERVER SEROQUEL XR

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser SEROQUEL XR après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Pas de précautions particulières de conservation.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient SEROQUEL XR

- La substance active est la quétiapine.
Les comprimés de SEROQUEL XR contiennent 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, citrate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose.
Enrobage du comprimé : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171). Les comprimés de 50 mg, 200 mg et 300 mg contiennent également de l'oxyde ferrique jaune (E172) et les comprimés de 50 mg contiennent de l'oxyde ferrique rouge (E172).

Qu'est-ce que SEROQUEL XR et contenu de l'emballage extérieur

Tous les comprimés à libération prolongée ont la même forme qu'une gélule et sont gravés de XR et du dosage. Les comprimés à 50 mg sont de couleur pêche ; les comprimés de 150 mg sont blancs ; les comprimés de 200 mg sont jaunes ; les comprimés de 300 mg sont jaune-clair et les comprimés de 400 mg sont blancs.

Pour tous les dosages, des conditionnements de 10, 30, 50, 60 et 100 comprimés ont été enregistrés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

PAYS	NOM
Autriche	Seroquel XR
Belgique	Seroquel XR
Bulgarie	Seroquel XR
Chypre	Seroquel XR
République Tchèque	Seroquel Prolong
Danemark	Seroquel Prolong
Estonie	Seroquel XR
Finlande	Seroquel Prolong
Allemagne	Seroquel Prolong
Grèce	Seroquel XR
Hongrie	Seroquel XR
Islande	Seroquel Prolong
Irlande	Seroquel XR
Italie	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Lettonie	Seroquel XR
Lithuanie	Seroquel XR
Luxembourg	Seroquel XR
Malte	Seroquel XR
Pays-Bas	Seroquel XR
Norvège	Seroquel Depot
Pologne	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Roumanie	Seroquel XR
Slovaquie	Seroquel XR
Slovénie	Seroquel SR
Espagne	Seroquel Prolong
Suède	Seroquel Depot
Royaume-Uni	Seroquel XL

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est .

ANNEXE IV
CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché:

- actualisation des protocoles pour les études de sécurité post-autorisation (PASS) ci-dessous, visant à collecter des données de sécurité à long terme concernant la quétiapine XR chez des patients TDM:
 - étude modifiée de surveillance des événements liés aux prescriptions (M-PEM, *Modified Prescription Event Monitoring*);
 - étude utilisant la base de données anglaise de recherche en matière de médecine générale (GPRD, *General Practise Research Database*).

Les protocoles modifiés doivent être soumis à l'État membre de référence dans les deux mois qui suivent l'adoption de l'avis du CHMP relatif à la présente procédure de saisine;

- réalisation des nouvelles études PASS ci-dessous chez des patients TDM pour caractériser plus avant la sécurité à long terme et l'utilisation de la quétiapine XR, y compris dans le cadre des soins de médecins spécialistes:
 - étude suédoise croisée de registres médicaux (SE-RLS, *Swedish Record Linkage Study*) menée selon un protocole accepté. Le protocole doit être soumis à l'État membre de référence dans les deux mois qui suivent l'adoption de l'avis du CHMP relatif à la présente procédure de saisine;
 - réalisation d'une nouvelle étude multi-pays d'utilisation de médicaments à l'échelle de l'UE (EU DUS, *EU Multi-Country Drug Utilisation Study*) selon un protocole accepté. Le protocole doit être soumis à l'État membre de référence dans les deux mois qui suivent l'adoption de l'avis du CHMP relatif à la présente procédure de saisine;
- soumission d'une version actualisée du plan de gestion des risques au plus tard le 30 septembre 2010, en concordance avec la soumission annuelle du rapport périodique de pharmacovigilance pour Seroquel XR et reprenant les conditions ci-dessus.