

Annexe III

Résumé des Caractéristiques du Produit, étiquetage et notice

Note :

Le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice sont le résultat de la procédure de saisine à laquelle se rapporte la décision de la Commission.

L'information du produit peut de ce fait être mise à jour par les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg, comprimés pelliculés
Seroquel 100 mg, comprimés pelliculés
Seroquel 150 mg, comprimés pelliculés
Seroquel 200 mg, comprimés pelliculés
Seroquel 300 mg, comprimés pelliculés
Seroquel Starter Pack de 3 jours (emballage combiné)
Seroquel Starter Pack de 4 jours

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Seroquel 25 mg contient 25 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 18 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Seroquel 100 mg contient 100 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 20 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Seroquel 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 29 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Seroquel 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 39 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Seroquel 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine)
Excipient: 59 mg de lactose (anhydre) par comprimé

Seroquel Starter Pack de 3 jours (emballage combiné) contient 6 comprimés de Seroquel 25 mg et 2 comprimés de Seroquel 100 mg

Seroquel Starter Pack de 4 jours contient 6 comprimés de Seroquel 25 mg, 3 comprimés de Seroquel 100 mg et 1 comprimé de Seroquel 200 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés de Seroquel 25 mg sont de couleur pêche, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 25 sur une face.

Les comprimés de Seroquel 100 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 100 sur une face.

Les comprimés de Seroquel 150 mg sont jaune clair, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 150 sur une face.

Les comprimés de Seroquel 200 mg sont blancs, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 200 sur une face.

Les comprimés de Seroquel 300 mg sont blancs, ont la même forme qu'une gélule et sont gravés avec SEROQUEL sur une face et 300 sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Seroquel est indiqué pour:

- le traitement de la schizophrénie.
- le traitement des troubles bipolaires:
 - o Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
 - o Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.
 - o Pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez des patients présentant des troubles bipolaires, qui ont antérieurement répondu au traitement par la quétiapine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que les patients reçoivent une information claire sur la posologie adaptée à leur état.

Seroquel peut être administré avec ou sans nourriture.

Adultes

Pour le traitement de la schizophrénie

Pour le traitement de la schizophrénie, Seroquel doit être administré 2 fois par jour. La dose totale journalière 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). A partir du 4^{ème} jour, la dose doit être ajustée dans l'intervalle habituellement efficace, c'est-à-dire 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, la dose peut être ajustée entre des posologies de 150 à 750 mg/jour.

Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

Pour le traitement des épisodes maniaques associés à des troubles bipolaires, Seroquel doit être administré 2 fois par jour. Pendant les 4 premiers jours de traitement, la dose totale journalière sera de 100 mg (jour 1), 200 mg (jour 2), 300 mg (jour 3) et 400 mg (jour 4). Par incréments successifs de maximum 200 mg/jour, on arrivera à une dose de 800 mg/jour au 6^{ème} jour de traitement.

La dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans un intervalle de 200 à 800 mg/jour. La dose habituellement efficace se situe entre 400 et 800 mg/jour.

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

Seroquel doit être administré 1 fois par jour au moment du coucher. La dose totale journalière 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. Lors d'études 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 (voir rubrique 5.1). Les patients individuels peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses plus importantes que 300 mg doivent être initiées par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des troubles bipolaires. En ce qui concerne la tolérance du patient individuel, des études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut 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 à la quétiapine pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg en 2 prises par jour. Il est important que la dose la plus faible qui soit efficace soit utilisée pour le traitement de maintien.

Personnes âgées

Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques, Seroquel sera utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement plus lentement que chez un sujet plus jeune et la posologie journalière peut être plus basse. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était 30 à 50% inférieure à celle des patients plus jeunes.

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

Population pédiatrique

Seroquel n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées par placebo sont présentées dans les rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.

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 doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique connue, la dose initiale sera de 25 mg/jour. Il convient d'augmenter chaque jour la dose, par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à ce qu'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient pris individuellement, soit atteinte.

4.3 Contre-indications

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

Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs des protéases du VIH, les médicaments antimycotiques de type azole, l'érythromycine, la clarithromycine et le néfazodone est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme Seroquel a plusieurs indications, le profil de sécurité devra être interprété en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

Population pédiatrique

La quétiapine n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus haute fréquence chez les enfants et les adolescents, par comparaison avec des adultes (augmentation de l'appétit, augmentations de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'était pas vu antérieurement lors d'études chez les adultes a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des changements dans les tests de la fonction thyroïdienne ont également été observés chez les enfants et les adolescents.

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

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

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique:

La dépression dans les troubles bipolaires 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. Vu que l'amélioration clinique peut ne survenir qu'après 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 la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. En outre, 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'études cliniques, contrôlées 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).

Risque métabolique:

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

Symptômes extrapyramidaux:

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine 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 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent 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 la quétiapine 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, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'une intensité faible à modérée. Les patients qui présentent de la somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un contact plus fréquent pendant un minimum de 2 semaines à partir du début de la somnolence, ou jusqu'à l'amélioration des symptômes et l'arrêt du traitement pourrait devoir être envisagé.

Hypotension orthostatique:

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, apparaissent 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.

La quétiapine sera administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. Lorsqu'une hypotension orthostatique se produit, il convient d'envisager une réduction de la dose ou un ajustement plus progressif, particulièrement 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 quant à l'apparition de convulsions n'est apparue. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. 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 l'hyperthermie, l'altération de la conscience, la rigidité musculaire, l'instabilité autonome et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine sera arrêté et un traitement médical approprié sera instauré.

Neutropénie sévère et agranulocytose:

Dans des études cliniques avec la quétiapine, on a rapporté des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$). Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée dans les quelques mois après l'initiation du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien clair avec la dose. Durant l'expérience postérieure à la commercialisation, quelques cas ont été fatals. D'éventuels facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs (WBC) et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, quelques cas se sont produits chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Le traitement par la quétiapine doit être arrêté chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9/l$. Les patients

doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9/l$) (voir rubrique 5.1).

Une neutropénie doit être considérée chez des patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en absence de facteur(s) prédisposant évident(s) et devrait être prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée.

Les patients doivent être avertis de rapporter immédiatement les signes/symptômes apparentés à une agranulocytose ou une infection (ex. fièvre, faiblesse, léthargie, ou maux de gorge) à tout moment durant le traitement par Seroquel. De tels patients doivent avoir une numération des globules blancs (WBC) et une numération absolue des neutrophiles (ANC) réalisée rapidement, en particulier en l'absence de facteurs prédisposant.

Interactions:

Voir aussi rubrique 4.5

L'utilisation concomitante de la quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci soit si nécessaire remplacé par un médicament non inducteur (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 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie:

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou à un coma, dont quelques cas fatals, ont été rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation préalable 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 taux de triglycérides, de cholestérol LDL et de cholestérol total et une diminution des taux de cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements des taux de lipides devront être gérés de manière cliniquement appropriée.

Allongement du QT:

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine ne s'accompagnait pas d'un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Lors de la période après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est prescrite aux patients souffrant d'affections cardiovasculaires ou avec des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque l'on prescrit de la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou en même temps que des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de

décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite:

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés lors des études cliniques et durant l'expérience post-commercialisation. Cependant, une relation causale à la quétiapine n'a pas été établie. Le traitement avec la quétiapine doit être réévalué chez les patients présentant une cardiomyopathie ou une myocardite suspectée.

Sevrage:

On a rapporté des symptômes aigus de sevrage tels qu'insomnies, nausées, maux de tête, diarrhées, vomissements, vertiges et irritabilité après l'arrêt brusque de quétiapine. 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 la démence:

La quétiapine n'est pas approuvée pour le traitement des patients souffrant de psychose liée à la démence.

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés avec placebo sur des populations atteintes de démence, on a constaté que le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé par certains antipsychotiques atypiques. On ne connaît pas le mécanisme responsable de cette augmentation. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée 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 était de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inscrits dans ces études sont décédés de diverses causes 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:

De la dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie par aspiration.

Constipation et obstruction intestinale:

La constipation représente un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez des patients qui ont un risque plus élevé d'obstruction intestinale, y compris ceux qui reçoivent plusieurs médicaments concomitantes diminuant la motilité intestinale et/ou ne rapportant pas les symptômes de constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un ileus doivent être pris en charge au moyen d'une surveillance étroite et de soins urgents.

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 la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place.

Pancréatite:

Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés

dans tous les cas, de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à des pancréatites tels que taux de triglycérides élevés (voir rubrique 4.4), calculs biliaires et consommation d'alcool.

Information supplémentaire:

Les données disponibles sur l'association de 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 contiennent du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience de la lactase lapp, ou de 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, la quétiapine sera utilisée avec prudence en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec de l'alcool.

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine, réglé par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction chez des volontaires en bonne santé, une administration concomitante de quétiapine (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 ou pendant un traitement à la carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques connu), la prise concomitante de la 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 13 % en moyenne de l'exposition lors de l'administration de la quétiapine seule; néanmoins, chez certains patients un effet plus fort a été observé. Suite à cette interaction, des concentrations plasmatiques plus basses peuvent apparaître, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) a provoqué une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci 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 modifiée de manière significative par l'administration concomitante d'antidépresseurs: l'imipramine (un inhibiteur connu de CYP2D6) ou la fluoxétine (un inhibiteur connu du CYP3A4 et du CYP2D6).

L'administration concomitante des antipsychotiques rispéridone ou halopéridol n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la quétiapine. L'administration 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 quétiapine.

Dans une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et SEROQUEL XR à un placebo associé à SEROQUEL XR chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, on a observé une plus grande incidence de manifestations extrapyramidales (en particulier des tremblements), une somnolence, et une prise de poids dans le groupe additionnel (« add-on ») recevant le lithium par rapport à celui recevant le placebo (voir section 5.1).

Les profils pharmacocinétiques du valproate sodique et de la quétiapine ne subissaient pas de modification cliniquement significative en cas d'administration concomitante. Une étude rétrospective chez des enfants et adolescents qui ont reçu du valproate, de la quétiapine ou les deux, a montré une incidence plus élevée de leucopénie et de neutropénie dans le groupe recevant l'association par comparaison avec le groupe traité en monothérapie.

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.

Des résultats faussement positifs ont été rapportés lors de dosages immunologiques enzymatiques pour la méthadone et les antidépresseurs tricycliques chez les patients qui ont pris la quétiapine. La confirmation de résultats douteux lors du dosage immunologique au moyen d'une technique chromatographique appropriée est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses), incluant des rapports individuels et certaines études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformations dûes au traitement. Cependant, sur base de toutes les données disponibles, une conclusion définitive ne peut pas être tirée. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devrait être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus.

Troisième trimestre

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la quétiapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant symptômes extrapyramidaux et/ou symptômes de sevrage qui peuvent varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou des troubles de l'alimentation ont été rapportés. En conséquence, les nouveau-nés doivent être suivis avec attention.

Allaitement

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

Fertilité

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

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'altérer les activités nécessitant de la vigilance. Par conséquent, on déconseillera aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine tant que la sensibilité individuelle du patient n'est pas connue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont: somnolence, vertiges, bouche sèche, maux de tête, symptômes de sevrage (arrêt du traitement), élévation des taux sériques de triglycérides, élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, gain pondéral, diminution de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

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

Tableau 1 Effets indésirables associés au traitement avec la quétiapine

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Hémoglobine diminuée ²²	Leucopénie ^{1,2,8} , neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés ²⁷	Thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuées ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropénie ¹
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , diminution de la T ₄ totale ²⁴ , diminution de la T ₄ libre ²⁴ , diminution de la T ₃ totale ²⁴ , augmentation de la TSH ²⁴	Diminution de la T ₃ libre ²⁴ , hypothyroïdie ²¹		Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation des taux sériques de triglycérides ^{1, 0,30} , élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) ^{11,30} , diminution du cholestérol HDL ^{17,30} , gain pondéral ^{8,30}	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques ^{6,30}	Hyponatrémie ²⁰ , diabète sucré ^{1,5}	Syndrome métabolique ^{2, 9}	Exacerbation d'un diabète pré-existant	
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation		
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensation vertigineuse ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , maux de tête, symptômes extrapyramidaux ^{1,21}	Dysarthrie	Convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive ^{1,5} , syncope ^{4,16}			
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , palpitations ²³	Allongement du QT ^{1,12,18} , bradycardie ³²			
<i>Affections oculaires</i>		Vision voilée				
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolies veineuses ¹		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche	Constipation, dyspepsie, vomissements ²⁵	Dysphagie ⁸	Pancreatite ¹ , obstruction intestinale/iléus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) ³ , élévation des taux de gamma-GT ³	Elévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) ³	Jaunisse ⁵ , hépatite		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angiodème ⁵ , syndrome de Stevens-Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Rétention urinaire			
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>						Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement mammaire, trouble menstruel		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (arrêt du traitement) ^{1,9}	Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Investigations				Elévation du taux de créatine phosphokinase sanguine ¹⁴		

- 1 Voir rubrique 4.4.
- 2 De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, et disparaît généralement avec l'administration continue de quétiapine.
- 3 Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à $> 3 \times \text{ULN}$ à un moment donné) des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des γ -GT ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations sont habituellement réversibles lors de la continuation du traitement par la quétiapine.
- 4 Comme avec d'autres antipsychotiques à action α_1 -adréno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer de l'hypotension orthostatique associée à des vertiges, de la tachycardie et des syncopes chez quelques patients, surtout pendant la période initiale d'ajustement des doses (voir rubrique 4.4).
- 5 Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables s'est effectué uniquement sur base des données postérieures à la commercialisation.
- 6 Des taux de glucose sanguin à jeun $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) ou des taux de glucose sanguin non à jeun $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$), au moins à un moment précis.
- 7 Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire.
- 8 Sur base d'une augmentation $> 7\%$ du poids corporel par rapport à la ligne de base. Survient principalement pendant les premières semaines du traitement chez les adultes.
- 9 Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques contrôlées par placebo avec administration en monothérapie en phase aiguë, et dont l'objectif était d'évaluer les symptômes d'interruption du traitement: insomnies, nausées, maux de tête, diarrhées, vomissements, vertiges, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement.
- 10 Triglycérides $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (patients $\geq 18 \text{ ans}$) ou $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (patients $< 18 \text{ ans}$) au moins à un moment précis.
- 11 Cholestérol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (patients $\geq 18 \text{ ans}$) ou $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (patients $< 18 \text{ ans}$) au moins à un moment précis. Une augmentation du cholestérol LDL $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) a été très fréquemment observée. Le changement moyen par patients qui ont eu cette augmentation était de $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- 12 Voir texte ci-dessous.
- 13 Plaquettes $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ au moins à un moment précis.
- 14 Sur base des rapports d'effets indésirables notifiés dans les études cliniques, l'augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
- 15 Les niveaux de prolactine (patients $> 18 \text{ ans}$): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) chez les hommes; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) chez les femmes, à tout moment.
- 16 Peut conduire à des chutes.
- 17 Cholestérol HDL: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) chez les hommes; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) chez les femmes à tout moment.

- 18 Incidence des patients qui ont un déplacement de QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont un déplacement cliniquement significatif est similaire entre la quétiapine et le placebo.
- 19 Déplacement de >132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois.
- 20 Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 et 5.1).
- 21 Voir rubrique 5.1.
- 22 Diminution de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11% des patients traités par la quétiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment.
- 23 Ces rapports se sont souvent produits dans le cadre de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
- 24 Sur la base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T4 totale, T4 libre, T3 totale et T3 libre sont définis comme $< 0,8$ x la limite inférieure de la normale (pmol/l), et le changement de la TSH comme > 5 mIU/l à tout moment.
- 25 Basé sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).
- 26 D'après un changement des neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ à la sélection à $< 0,5 \times 10^9/l$ à tout moment durant le traitement et basé sur des patients avec une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/l$) et une infection pendant tous les essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).
- 27 D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- 28 D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque.
- 29 D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine.
- 30 Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 4.4).
- 31 Voir rubrique 4.6.
- 32 Peut se présenter au début ou peu après la mise en place du traitement et être associé à une hypotension et/ou une syncope. La fréquence est basée sur des rapports d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associés dans tous les essais cliniques avec la quétiapine.

On a rapporté des cas d'allongement du QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicable, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes après l'utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme des effets de classe.

Population pédiatrique

Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes doivent être considérés chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables qui se produisent à une plus haute fréquence 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.

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

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

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Augmentation de la prolactine ¹	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit	
Affections du système nerveux	Symptômes extrapyramidaux ^{3,4}	Syncope
<i>Affections vasculaires</i>	Pression sanguine augmentée ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Irritabilité ³

1. Niveaux de prolactine (patients < 18 ans): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) chez les sujets de sexe masculin; $\geq 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) chez les sujets de sexe féminin, à tout moment. Moins de 1% des patients ont une augmentation du taux de prolactine $> 100\mu\text{g/l}$.
2. Basé sur les déplacements au-dessus du seuil cliniquement significatif (adapté des critères des Instituts Nationaux de la Santé) ou des augmentations $> 20\ \text{mmHg}$ pour une pression sanguine systolique ou $> 10\ \text{mmHg}$ pour une pression sanguine diastolique, à tout moment lors de 2 études aiguës (3-6 semaines) contrôlées versus placebo chez les enfants et les adolescents.
3. Note: La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais peut être associée à différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.
4. Voir rubrique 5.1

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Un surdosage peut conduire à un allongement du QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, une dépression respiratoire, une rétention urinaire, une confusion mentale, des délires et/ou agitation, un coma et la mort. Les patients avec un antécédent d'affection cardiovasculaire sévère peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4: Hypotension orthostatique).

Gestion du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la quétiapine. En cas de symptômes sévères, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments; des mesures d'urgences sont recommandées, y compris établir et maintenir la respiration, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, contrôler et soutenir le système cardiovasculaire.

Sur base de la littérature publiée, des patients présentant délire et agitation et un syndrome anticholinergique clair peuvent être traités avec une administration de physostigmine (1-2 mg), sous contrôle ECG continu. Ceci n'est pas recommandé comme traitement standard à cause de l'effet négatif possible de la physostigmine sur la conduction cardiaque. La physostigmine peut être utilisée en l'absence d'anomalies de l'ECG. Ne pas utiliser la physostigmine en cas de dysrythmie, de bloc cardiaque de tout degré ou de QRS élargi.

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.

Dans les cas de surdosage avec la quétiapine, une hypotension réfractaire doit être traitée avec les mesures appropriées telles que fluides intraveineux et/ou agents sympathomimétiques. Epinéphrine et dopamine doivent être évités, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension dans le cadre du blocage alpha induite par la quétiapine.

On continuera à veiller et à suivre le patient de près jusqu'à son rétablissement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antipsychotiques

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. La quétiapine et la norquétiapine n'ont pas d'affinité appréciable pour les récepteurs de la benzodiazépine mais une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et α_1 -adrénergiques, une affinité modérée pour les récepteurs α_2 -adrénergiques et une affinité modérée à grande pour plusieurs récepteurs muscariniques. L'inhibition du NAT et l'action d'agoniste partiel pour les sites 5HT1A peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de Seroquel comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques:

La quétiapine est active dans les tests portant sur l'activité antipsychotique, tels l'évitement conditionné (« conditioned avoidance »). Il ressort des mesures comportementales ou électro-

physiologiques que la quétiapine inhibe également l'action des agonistes dopaminergiques et augmente les concentrations des métabolites de la dopamine, paramètre neurochimique du blocage des récepteurs D₂.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine se distingue des antipsychotiques typiques et possède un profil atypique. Après administration chronique, la quétiapine n'induit pas d'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D₂. La quétiapine n'engendre qu'une légère catalepsie aux doses efficaces qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D₂. La quétiapine montre après administration chronique une sélectivité à l'égard du système limbique en induisant un blocage de la dépolarisation des neurones - contenant de la dopamine - mésolimbiques mais non nigrostriataux. Après une administration aiguë et chronique, la quétiapine a un risque minimum d'incidence de dystonie chez les singes Cebus sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique:

Schizophrénie

Au cours de trois études cliniques contrôlées avec placebo, chez des patients atteints de schizophrénie, avec des doses variables de quétiapine, la fréquence des symptômes extrapyramidaux ou l'utilisation concomitante d'anticholinergiques n'était pas différente entre le groupe sous Seroquel et le groupe sous placebo. Lors d'une étude contrôlée avec placebo évaluant des doses fixes de quétiapine comprises entre 75-750 mg/jour, aucune augmentation des symptômes extrapyramidaux ou de l'utilisation concomitante d'anticholinergiques n'a été constatée. L'efficacité à long terme de Seroquel IR dans la prévention des rechutes schizophréniques n'a pas été vérifiée dans les études cliniques en aveugle. Dans des études ouvertes chez des patients atteints de schizophrénie, la quétiapine s'est révélée efficace pour maintenir l'amélioration clinique au cours du traitement chez les patients qui ont montré une réponse initiale au traitement, suggérant une efficacité à long terme.

Troubles bipolaires

Dans quatre études cliniques contrôlées avec placebo destinées à évaluer des doses de Seroquel allant jusqu'à 800 mg/jour dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, 2 en monothérapie et 2 en association avec le lithium ou le divalproex, il n'y avait pas de différence entre les groupes traités par SEROQUEL et les groupes placebo en ce qui concerne la fréquence des effets extrapyramidaux ou l'usage concomitant d'anticholinergiques.

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. Nous ne disposons pas de données dans des études à long terme pour montrer l'efficacité de Seroquel dans la prévention des épisodes successifs de manie ou de dépression. Les 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 3 semaines. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6^{ème} semaine.

La dose médiane de Seroquel utilisée en moyenne à la dernière semaine chez les sujets répondeurs était approximativement de 600 mg/jour et près de 85 % des sujets répondeurs recevaient une dose de 400 à 800 mg/jour.

Lors de 4 études cliniques d'une durée de 8 semaines portant sur le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, Seroquel IR 300 mg et 600 mg était significativement supérieur 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 répondaient 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 Seroquel en association avec des stabilisateurs de l'humeur, chez des patients présentant des épisodes maniaques, dépressifs ou d'humeur mixte, l'association avec Seroquel était supérieure à la monothérapie des stabilisateurs de l'humeur en augmentant le temps de récurrence des événements d'humeurs (maniaques, mixtes ou dépressifs). Seroquel a été administré 2 fois par jour totalisant 400 à 800 mg par jour et en traitement concomitant avec le lithium ou le valproate.

Dans une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et Seroquel XR à un placebo associé à Seroquel XR chez des patients adultes souffrant de manie aiguë, la différence moyenne de score d'amélioration sur l'échelle YMRS entre le groupe additionnel lithium et le groupe additionnel placebo était de 2,8 points et la différence en pourcentage de répondeurs (amélioration YMRS de 50 % par rapport à la ligne de base) était de 11 % (79 % dans le groupe additionnel lithium contre 68 % dans le groupe additionnel placebo).

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

Des essais cliniques ont montré que Seroquel est efficace dans la schizophrénie et la manie quand il est administré deux fois par jour, bien que la demi-vie pharmacocinétique de la quétiapine soit d'environ 7 heures. Ce résultat est confirmé par les données d'une étude faisant appel à la tomographie par émission de positrons (PET) qui a établi que la durée d'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ par la quétiapine était de 12 heures. La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

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 avec les 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'un essai clinique 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.

Une étude randomisée de 6 semaines comparant l'association entre le lithium et Seroquel XR à un placebo associé à Seroquel XR chez des patients souffrant de manie aiguë a indiqué que l'association de Seroquel XR avec le lithium entraîne plus d'effets indésirables (63 % contre 48 % pour Seroquel XR associé au placebo). Les résultats de sécurité ont montré une plus grande incidence de symptômes extrapyramidaux signalés chez 16,8 % des patients dans le groupe additionnel lithium et 6,6 % dans le groupe additionnel placebo, la majorité étant des tremblements, signalés chez 15,6 % des patients dans le groupe additionnel lithium et 4,9 % dans le groupe additionnel placebo. L'incidence de la somnolence était plus importante dans le groupe additionnel Seroquel XR avec lithium (12,7 %) par rapport au groupe additionnel Seroquel XR avec placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients traités dans le groupe additionnel lithium (8,0 %) ont présenté une prise de poids ($\geq 7\%$) à la fin du traitement par rapport aux patients dans le groupe additionnel placebo (4,7 %).

Des études 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 de 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 de 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 de toutes les études cliniques à court terme 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 d'un changement du nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,9 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 1,5% chez les patients traités par placebo. La fréquence des changements à $> 0,5 - < 1 \times 10^9/l$ était la même (0,2%) chez les patients traités avec la quétiapine que chez les patients traités par placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées par placebo, ouvertes, comparateur actif) chez les patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un événement d'un changement du nombre de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 2,9% et d'un changement du nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21% chez les patients traités par la quétiapine.

Le traitement par la quétiapine a été associé à des diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose. La fréquence des changements de la TSH était de 3,2% pour la quétiapine versus 2,7% pour le placebo. La fréquence des changements réciproques, potentiellement cliniquement significatifs des T3 ou T4 et de la TSH dans ces études étaient rares, et les changements observés dans les taux d'hormone thyroïdienne n'étaient pas associés à une hypothyroïdie cliniquement symptomatique.

La réduction de la T₄ totale et de la T₄ libre était maximale dans les 6 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans majoration ultérieure en cas de traitement prolongé. Dans 2/3 de tous les cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a permis le retour à la normale de la T₄ totale et de la T₄ libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataractes/opacités du cristallin

Dans un essai clinique pour évaluer le potentiel cataractogène de Seroquel (200-800 mg / jour) par rapport à la rispéridone (2-8 mg/jour) chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients avec une augmentation du niveau d'opacité du cristallin

n'était pas plus élevé dans le groupe Seroquel (4%) comparativement à la rispéridone (10%), pour les patients avec au moins 21 mois d'exposition.

Population pédiatrique

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de Seroquel ont été étudiées 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 un manque 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 total 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.

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

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

Sécurité clinique

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

Sécurité à long terme

Une extension en mode ouvert des études en phases aiguës (open-label) sur une période de 26 semaines (n = 380 patients), avec des doses variables de Seroquel de 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez des enfants et 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 adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8). En ce qui concerne la prise de poids, avec un réajustement sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la déviation standard par rapport à la référence de l'indice de masse corporelle (IMC) a été utilisée comme critère de changement cliniquement significatif; 18,3 % des patients qui ont été traités avec la quétiapine pour une durée d'au moins 26 semaines ont répondu à ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée et est largement métabolisée. La biodisponibilité de la quétiapine n'est pas significativement affectée par l'ingestion concomitante de nourriture. Les concentrations molaires maximum à l'équilibre de son métabolite actif, la norquétiapine, s'élèvent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont linéaires pour la fourchette de doses approuvée.

Distribution

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

Biotransformation

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

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 formée et éliminée via le CYP3A4.

Environ 73 % de la radioactivité est excrétée dans les urines et 21 % dans les fèces.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la 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. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrétée dans les urines est inférieure à 5%.

Populations particulières

Sexe:

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

Personnes âgées:

La clairance moyenne de la quétiapine chez les sujets âgés est approximativement de 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 était 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).

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (Pour les cataractes/opacités du cristallin voir rubrique 5.1).

Dans une étude de toxicité embryofœtale chez les lapins, l'incidence fœtale de courbures du carpe/tarse a été augmentée. Cet effet a eu lieu en présence d'effets maternels manifestes tels que la diminution du gain de poids corporel. Ces effets étaient visibles à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement au-dessus de celles de l'homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de cette découverte pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de fertilité chez le rat, la réduction marginale de la fertilité masculine et pseudogestation, des périodes prolongées de diestrus, allongement de l'intervalle pré-coïtal et le taux de grossesse réduite ont été vus. Ces effets sont liés à des niveaux de prolactine élevés et ne concernent pas directement l'homme en raison de différences entre les espèces dans le contrôle hormonal de la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Povidone

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique, type A

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde ferrique, jaune (E172) (comprimés 25 mg, 100 mg et 150 mg)

Oxyde ferrique, rouge (E172) (comprimés 25 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aluminium

Conditionnements:

Plaquettes:

Valeur comprimé	Contenu boîte	Plaquettes thermoformées
Comprimés 25 mg	6 comprimés 20 comprimés 30 comprimés 50 comprimés 50 comprimés 60 comprimés 100 comprimés	1 plaquette de 6 comprimés 2 plaquettes de 10 comprimés 3 plaquettes de 10 comprimés 5 plaquettes de 10 comprimés 10 plaquettes de 5 comprimés 6 plaquettes de 10 comprimés 12 plaquettes de 5 comprimés 10 plaquettes de 10 comprimés
Comprimés 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg	10 comprimés 20 comprimés 30 comprimés 50 comprimés 50 comprimés 60 comprimés 90 comprimés 100 comprimés 120 comprimés 180 comprimés 240 comprimés	1 plaquette de 10 comprimés 2 plaquettes de 10 comprimés 3 plaquettes de 10 comprimés 10 plaquettes de 5 comprimés 5 plaquettes de 10 comprimés 6 plaquettes de 10 comprimés 9 plaquettes de 10 comprimés 10 plaquettes de 10 comprimés 12 plaquettes de 10 comprimés (uniquement pour comprimés de 150 mg et 300 mg) 18 plaquettes de 10 comprimés (uniquement pour comprimés de 150 mg et 300 mg) 24 plaquettes de 10 comprimés (uniquement pour comprimés de 150 mg et 300 mg)
Seroquel Starter Pack de 3 jours (emballage combiné)	8 comprimés	1 plaquette de 6 comprimés de 25 mg et 2 comprimés de 100 mg
Seroquel Starter Pack de 4 jours	10 comprimés	1 plaquette de 6 comprimés de 25 mg, 3 comprimés de 100 mg et 1 comprimé de 200 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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 ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

Chaque comprimé contient 25 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

6 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

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 vue et de la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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. INFORMATION EN BRAILLE

Seroquel 25 mg

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

BLISTER FOIL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

Exp

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg, ou 300 mg) comprimés pelliculés
quétiapine

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

Chaque comprimé contient 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg, ou 300 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 pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés (comprimés de 150 mg et 300 mg seulement)
180 comprimés pelliculés (comprimés de 150 mg et 300 mg seulement)
240 comprimés pelliculés (comprimés de 150 mg et 300 mg seulement)

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

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 vue et de la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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. INFORMATION EN BRAILLE

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg ou 300 mg)

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

BLISTER FOIL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 100 mg (ou 150 mg, ou 200 mg, ou 300 mg) comprimés pelliculés
quétiapine

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

Exp

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON STARTER PACK DE 3 JOURS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg et 100 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

Chaque comprimé contient 25 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)
Chaque comprimé contient 100 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

8 comprimés pelliculés

Pack combiné

Ce pack contient:

6 x comprimés pelliculés de 25 mg

2 x comprimés pelliculés de 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

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 vue et de la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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. INFORMATION EN BRAILLE

Seroquel 25 mg et 100 mg

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

BLISTER FOIL Starter Pack de 3jours

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg et 100 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

Exp

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Jour 1
Jour 2
Jour 3
matin
soir
25 mg
2x25 mg
100 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON STARTER PACK DE 4 JOURS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg, 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

Chaque comprimé contient 25 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)
Chaque comprimé contient 100 mg de quétiapine (sous forme de fumarate)
Chaque comprimé contient 200 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 pelliculés

Pack combiné

Ce pack contient :

6 x comprimés pelliculés de 25 mg
3 x comprimés pelliculés de 100 mg
1 x comprimé pelliculé de 200 mg

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

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 vue et de la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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. INFORMATION EN BRAILLE

Seroquel 25 mg, 100 mg et 200 mg

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

BLISTER FOIL **Starter Pack de 4 jours**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel 25 mg, 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés
quétiapine

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

Exp

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Jour 1
Jour 2
Jour 3
Jour 4
matin
soir
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg,
Starter Pack de 3 jours (emballage combiné), Starter Pack de 4 jours,
comprimés pelliculés**

quétiapine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Seroquel et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Seroquel
3. Comment prendre Seroquel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Seroquel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

- La dépression bipolaire: état dans lequel vous pouvez avoir un sentiment de tristesse. Vous pouvez vous sentir déprimé, vous sentir coupable, manquer d'énergie, perdre l'appétit ou ne pas parvenir à dormir.
- La manie: état dans lequel vous pouvez vous sentir très excité, exalté, agité, enthousiaste ou hyperactif ou avoir un mauvais jugement incluant le fait d'être agressif ou perturbateur.
- La schizophrénie: état dans lequel 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 déprimé.

Votre médecin peut continuer à vous prescrire Seroquel même lorsque vous vous sentez mieux.

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

Ne prenez jamais Seroquel

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la quétiapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez un des médicaments suivants:
 - certains médicaments contre le VIH
 - les dérivés azolés (contre les infections par champignons)
 - l'érythromycine ou la clarithromycine (contre les infections)

- o le néfazodone (contre la dépression)

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Seroquel si:

- vous, ou quelqu'un de votre famille, avez ou avez eu des problèmes cardiaques, p.ex. des troubles du rythme cardiaque, une faiblesse du muscle cardiaque ou une inflammation du cœur ou si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un impact sur les battements de votre cœur
- 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
- 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'attaque d'apoplexie ou, dans certains cas, de décès chez les patients âgés atteints de démence
- vous, ou quelqu'un de votre famille, avez un antécédent de caillots sanguins, étant donné que ce type de médicaments a été associé à la formation de caillots sanguins

Informez immédiatement votre médecin si vous souffrez des symptômes suivants après la prise de Seroquel:

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

Ce type de médicaments peut occasionner ces affections.

Informez aussi vite que possible votre médecin si vous avez:

- de la fièvre, des symptômes de la grippe, un mal de gorge, ou toute autre infection, car ceci pourrait être le résultat d'un nombre très faible de globules blancs sanguins, ce qui peut nécessiter l'arrêt de Seroquel et/ou l'instauration d'un traitement.
- une constipation avec une douleur abdominale persistante, ou une constipation qui n'a pas répondu au traitement, car cela peut conduire à un blocage plus sérieux de l'intestin.

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 et 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.

Gain de poids

Une prise de poids a été observée chez des patients prenant Seroquel. Vous et votre médecin devrez vérifier votre poids régulièrement.

Enfants et adolescents

Seroquel ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Seroquel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Seroquel si vous prenez un des médicaments suivants:

- certains médicaments contre le VIH
- les dérivés azolés (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 ou le lithium (autres médicaments antipsychotiques)
- médicaments qui ont un impact sur les battements du cœur. Par exemple, des médicaments qui peuvent causer une perturbation de la balance 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)
- médicaments qui peuvent causer une constipation.

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

Seroquel avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Seroquel peut être pris avec ou sans nourriture.
- Vous devez faire attention à la quantité d'alcool que vous buvez. L'effet combiné du Seroquel et de l'alcool peut induire de la somnolence.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Seroquel. Il peut influencer l'activité du médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Seroquel pendant la grossesse, à moins que vous n'en ayez parlé à votre médecin. Vous ne pouvez pas prendre Seroquel si vous allaitez.

Les symptômes suivants qui peuvent représenter un sevrage peuvent survenir chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Seroquel au cours du dernier trimestre de la grossesse (trois derniers mois): tremblement, rigidité et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, problèmes respiratoires et troubles de l'alimentation. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, prenez contact avec votre médecin.

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.

Seroquel contient du lactose

Seroquel 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.

Effet sur le dépistage urinaire de médicaments

Si vous subissez un dépistage urinaire de médicaments en prenant Seroquel, cela peut causer des résultats positifs pour la méthadone ou certains médicaments contre la dépression appelés antidépresseurs tricycliques (ATC) lorsque certaines méthodes de test sont utilisées, même si vous ne prenez pas de la méthadone ou des antidépresseurs tricycliques. Dans ce cas, un test plus spécifique peut être effectué.

3. COMMENT PRENDRE SEROQUEL

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. 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 une fois par jour, au moment du coucher ou deux fois par jour, en fonction de votre maladie.
- Avalez vos comprimés en entier avec de l'eau.
- Vous pouvez prendre vos comprimés avec ou sans nourriture.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Seroquel. 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.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

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

Si vous avez pris plus de Seroquel que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Seroquel que votre médecin ne vous en a prescrit, vous pouvez vous sentir somnolent, pris de vertige et avoir des battements de cœur anormaux. Contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche. Gardez vos comprimés de Seroquel avec vous.

Si vous oubliez de prendre Seroquel

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, 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

Si vous arrêtez brusquement de prendre Seroquel, 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (peuvent 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) (pouvant conduire à des chutes)
- symptômes d'interruption du traitement (symptômes qui apparaissent lorsque vous arrêtez de prendre Seroquel) incluent: 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
- 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
- changements dans les quantités de certaines matières grasses (triglycérides et cholestérol total)

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10):

- battements de cœur accélérés
- sentiments que votre cœur bat la chamade, s'emballe ou a des battements irréguliers
- constipation, estomac indisposé (indigestion)
- sensation de faiblesse
- gonflements des bras ou des jambes
- chute de tension en se levant. De ce fait, vous pouvez être pris de vertiges ou vous évanouir (pouvant conduire à des chutes)
- augmentation des taux de sucre dans le sang
- vision voilée
- rêves anormaux et cauchemars
- augmentation de la sensation de faim
- sensation d'être irrité
- trouble de l'élocution et du langage
- pensées suicidaires et aggravation de votre dépression
- essoufflement
- vomissement (principalement chez les personnes âgées)
- fièvre
- changements dans les quantités d'hormones thyroïdiennes dans votre sang
- diminutions du nombre de certains types de cellules sanguines
- augmentations dans la quantité des enzymes hépatiques mesurées dans le sang
- augmentations dans la quantité de l'hormone prolactine dans le sang. Des augmentations de l'hormone prolactine peuvent dans de rares cas conduire à:
 - o un gonflement des seins et une production inattendue de lait chez les hommes et les femmes
 - o des menstruations irrégulières ou une absence de menstruations chez les femmes

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100):

- convulsions
- réactions allergiques telles que boursoufflures (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
- dysfonctionnement sexuel
- diabète
- changement dans l'activité électrique du cœur vu par ECG (allongement du QT)
- rythme cardiaque plus lent que la normale qui peut se produire au début du traitement et qui peut être associé à une pression sanguine basse et à une perte de connaissance
- difficulté à uriner
- syncope (pouvant conduire à des chutes)
- nez bouché
- diminution dans la quantité de globules rouges dans le sang
- diminution de la quantité de sodium dans le sang

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 1000):

- combinaison de température élevée (fièvre), transpiration, muscles rigides, se sentir très somnolent ou proche de l'évanouissement (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »)
- coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- inflammation du foie (hépatite)
- érection prolongée et douloureuse (priapisme)
- gonflement des seins et production inattendue de lait (galactorrhée)
- troubles de la menstruation
- 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
- marcher, parler, manger ou faire d'autres activités pendant que vous dormez
- diminution de la température corporelle (hypothermie)
- inflammation du pancréas
- une affection (appelée « syndrome métabolique ») où vous pouvez avoir une combinaison de 3 ou plusieurs des éléments suivants: une augmentation des graisses autour de l'abdomen, une diminution du « bon cholestérol » (HDL-C), une augmentation d'un type de graisses dans votre sang appelés triglycérides, une pression sanguine élevée et une augmentation du taux de sucre dans le sang
- une combinaison de fièvre, de symptômes de la grippe, mal de gorge, ou toute autre infection, avec un nombre très faible de globules blancs sanguins, une affection appelée agranulocytose
- obstruction de l'intestin
- augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (une substance présente dans les muscles)

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10 000):

- 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)
- une affection grave provoquant des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson)
- sécrétion inappropriée d'une hormone qui contrôle le volume d'urine
- dégradation des fibres musculaires et douleurs dans les muscles (rhabdomyolyse)
- aggravation d'un diabète déjà existant

Indéterminé (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction cutanée avec des taches rouges irrégulières (érythème multiforme)
- grave réaction allergique soudaine avec des symptômes telle que fièvre et cloques sur la peau et pelage de la peau (nécrolyse épidermique toxique)

- des symptômes de sevrage peuvent se produire chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Seroquel au cours de la grossesse

Le groupe de médicaments auquel appartient Seroquel 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, de changements de la quantité d'hormones thyroïdiennes dans le sang, d'une augmentation des enzymes hépatiques, d'une diminution du nombre de certains types de cellules sanguines, d'une diminution de la quantité de globules rouges, d'une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (une substance présente dans les muscles), d'une diminution de la quantité de sodium dans le sang et d'une augmentation du taux sanguin de l'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.

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents

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

Les effets indésirables suivants ont été observés plus souvent chez les enfants et les adolescents ou n'ont pas été observés chez les adultes :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10):

- augmentation de la quantité d'une hormone appelée prolactine dans le 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
- vomissements
- 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
- augmentation de la pression sanguine

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10):

- sensation de faiblesse, syncope (pouvant conduire à des chutes)
- nez bouché
- sensation d'être irrité

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 COMMENT CONSERVER SEROQUEL

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Seroquel

- La substance active est la quétiapine.
Les comprimés de Seroquel contiennent 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, ou 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine).
- Les autres composants sont:
Noyau du comprimé: povidone, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique type A, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.
Enrobage du comprimé: hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171). Les comprimés à 25 mg, 100 mg et 150 mg contiennent également de l'oxyde ferrique jaune (E172) et les comprimés à 25 mg contiennent de l'oxyde ferrique rouge (E172).

Aspect de Seroquel et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Seroquel 25 mg sont de couleur pêche, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 25 sur une face.

Les comprimés pelliculés de Seroquel 100 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 100 sur une face.

Les comprimés pelliculés de Seroquel 150 mg sont jaune clair, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 150 sur une face.

Les comprimés pelliculés de Seroquel 200 mg sont blancs, ronds, biconvexes et gravés avec SEROQUEL 200 sur une face.

Les comprimés pelliculés de Seroquel 300 mg sont blancs, ont la même forme qu'une gélule et sont gravés avec SEROQUEL sur une face et 300 sur l'autre face.

Pour tous les dosages, des conditionnements de 20, 30, 50, 60 et 100 comprimés sont enregistrés.

De plus, pour les comprimés à 25 mg, un conditionnement de 6 comprimés est enregistré. Pour les comprimés à 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg, des conditionnements de 10 et de 90 comprimés sont enregistrés. Pour les comprimés à 150 mg et 300 mg, des conditionnements de 120, 180 et 240 comprimés sont enregistrés. Pour le Starter Pack de 3 jours, un conditionnement de 8 comprimés est enregistré et pour le Starter Pack de 4 jours, un conditionnement de 10 comprimés est enregistré.

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 :

NOM DE L'ETAT MEMBRE	NOM DU MEDICAMENT
Autriche	Seroquel

Belgique	Seroquel
Chypre	Seroquel
Danemark	Seroquel
Estonie	Seroquel
Finlande	Seroquel
Allemagne	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Grèce	Seroquel
Islande	Seroquel
Irlande	Seroquel
Italie	Seroquel
Lettonie	Seroquel
Lithuanie	Seroquel
Luxembourg	Seroquel
Malte	Seroquel
Pays-Bas	Seroquel
Norvège	Seroquel
Portugal	Seroquel
Romanie	Seroquel
Slovenie	Seroquel
Espagne	Seroquel
Suède	Seroquel
Royaume-Uni	Seroquel

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

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 50 mg, comprimés à libération prolongée
Seroquel XR 150 mg, comprimés à libération prolongée
Seroquel XR 200 mg, comprimés à libération prolongée
Seroquel XR 300 mg, comprimés à libération prolongée
Seroquel XR 400 mg, comprimés à libération prolongée
Et noms associés.

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 dans :

- le traitement de la schizophrénie.
- le traitement des troubles bipolaires :
 - o dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
 - o dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.
 - o dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 5.1). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de 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 administré en une seule prise quotidienne, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés.

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 quotidienne de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie quotidienne recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques.

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

Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

Seroquel XR doit être pris au moment du coucher. La dose quotidienne totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de : 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Dans les essais cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée en cas de problème de tolérance individuelle.

Pour la prévention des récurrences dans les troubles bipolaires

Pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients ayant répondu à Seroquel XR dans 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.

Pour l'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 quotidienne 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. Le prescripteur doit donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient.

Passage de la quétiapine, comprimés à libération immédiate, à Seroquel XR :

Les patients, actuellement traités par des prises séparées de quétiapine, comprimés à libération immédiate peuvent, en vue de simplifier la prise, passer à Seroquel XR, en prenant une dose quotidienne 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 précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. La vitesse d'ajustement de la dose de Seroquel XR peut être plus lente et la dose thérapeutique quotidienne plus faible, que celle utilisée chez des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique

moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera de 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient.

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

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

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique :

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'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 du rétablissement.

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

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent également être appliquées lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques, contrôlés versus placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, 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 versus placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités par la quétiapine par comparaison avec ceux sous placebo (3,0% versus 0%, respectivement). Lors d'études cliniques chez des patients avec un TDM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1% (3/144) pour la quétiapine et 1,3 % (1/75) pour le placebo.

Risque métabolique :

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

Symptômes extrapyramidaux :

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine 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 rubriques 4.8 et 5.1).

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

Dyskinésie tardive :

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

Somnolence et sensations vertigineuses :

Le traitement par la quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients 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.

Hypotension orthostatique :

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

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

Convulsions :

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

Syndrome malin des neuroleptiques :

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

Neutropénie sévère et agranulocytose :

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère est survenue dans les deux mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la

dose. Des cas fatals ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs sanguins et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, certains cas ont été rapportés chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque préexistants. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9/L$. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9/L$) (voir rubrique 5.1).

La survenue d'une neutropénie doit être surveillée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en l'absence de facteur(s) de risque connu(s), et doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée.

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

Interactions :

Voir aussi rubrique 4.5.

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

Poids :

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

Hyperglycémie :

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

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

Lipides :

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

Allongement du QT :

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

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

Cardiomyopathies et myocardites :

Des cardiomyopathies et des myocardites ont été rapportées lors des essais cliniques et après commercialisation ; cependant, un lien de causalité avec la quétiapine n'a pas été établi. Le traitement par quétiapine devra être réévalué chez les patients pour lesquels une cardiomyopathie ou une myocardite est suspectée.

Sevrage :

Après un arrêt brutal de la quétiapine, des symptômes aigus de sevrage ont été rapportés tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 4.8).

Patients âgés atteints de psychose liée à une démence :

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

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

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

Dysphagie :

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

Constipation et obstruction intestinale :

La constipation est un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez les patients à plus haut risque d'obstruction intestinale, incluant ceux recevant de façon concomitante plusieurs médicaments diminuant la motilité intestinale et/ou ceux ne rapportant pas les symptômes de la constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un iléus devront bénéficier d'une surveillance étroite et être pris en charge en urgence.

Thrombo-embolies veineuses :

Des cas de thrombo-embolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par la quétiapine, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

Pancréatites :

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

Information supplémentaire :

Les données sur l'association de la quétiapine avec le divalproate ou le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées ; un traitement concomitant a cependant été bien toléré (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 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 Lapp 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 principaux de la quétiapine sur le système nerveux central, la quétiapine sera utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine, médié par le cytochrome P450. Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, une administration concomitante de quétiapine (à la dose de 25 mg) et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a provoqué une augmentation de 5 à 8 fois de l'ASC de la quétiapine. Par conséquent, l'administration concomitante de quétiapine et d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par la quétiapine.

Lors d'une étude à doses multiples chez des patients, afin d'évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant et pendant un traitement par la carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques connu), la prise concomitante de carbamazépine augmentait la clairance de la quétiapine de façon significative. Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'aire sous la courbe (ASC)) jusqu'à en moyenne 13 % de l'exposition correspondant à une administration de quétiapine seule ; néanmoins, chez certains patients un effet plus fort a été observé. Cette interaction peut aboutir à des concentrations plasmatiques plus basses, pouvant affecter l'efficacité du traitement par quétiapine.

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

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 cimetidine.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

Le nombre modéré de données publiées sur l'exposition durant la grossesse (c'est-à-dire entre 300 et 1 000 grossesses), incluant des rapports individuels et quelques études observationnelles ne suggèrent pas une augmentation du risque de malformation due au traitement. Cependant, d'après toutes les données disponibles, aucune conclusion ne peut être établie. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Dès lors, l'administration de quétiapine durant la grossesse ne devra être envisagée que si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus.

Troisième trimestre

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine ($\geq 10\%$) sont : somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, céphalées, symptômes de sevrage (à l'arrêt du traitement), augmentation des concentrations sériques de triglycérides, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

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

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

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Hémoglobine diminuée ²²	Leucopénie ^{1, 28} , neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés ²⁷	Thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuées ¹³	Agranulocytose ²⁶		Neutropénie ¹
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique ⁵	
<i>Affections endocriniennes</i>		Hyperprolactinémie ¹⁵ , diminution de la T ₄ totale ²⁴ , diminution de la T ₄ libre ²⁴ , diminution de la T ₃ totale ²⁴ , augmentation de la TSH ²⁴	Diminution de la T ₃ libre ²⁴ , hypothyroïdie ²¹		Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Elévation des taux sériques de triglycérides ^{10, 30} , élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) ^{11, 30} , diminution du cholestérol HDL ^{17, 30} , gain pondéral ^{8, 30}	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques ^{6, 30}	Hyponatrémie ¹⁹ , diabète sucré ^{1, 5}	Syndrome métabolique ²⁹	Exacerbation d'un diabète pré-existant	
<i>Affections psychiatriques</i>		Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire ²⁰		Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation		
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensation vertigineuse ^{4,1 6} , somnolence ^{2,16} , maux de tête, symptômes extrapyramidaux ^{1,21}	Dysarthrie	Convulsions ¹ , syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive ^{1,5} , syncope ^{4,16}			
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie ⁴ , palpitations ²³	Allongement du QT ^{1,12,18} , bradycardie ³²			
<i>Affections oculaires</i>		Vision voilée				
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension orthostatique ^{4,16}		Thromboembolies veineuses ¹		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée ²³	Rhinite			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Bouche sèche	Constipation, dyspepsie, vomissements ²⁵	Dysphagie ⁷	Pancreatite ¹ , obstruction intestinale/iléus		
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Elévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) ³ , élévation des taux de gamma-GT ³	Elévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT) ³	Jaunisse ⁵ , hépatite		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Angiodème ⁵ , syndrome de Stevens-Johnson ⁵	Nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					Rhabdomyolyse	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Rétention urinaire			
<i>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</i>						Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né ³¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement mammaire, trouble menstruel		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Symptômes de sevrage (arrêt du traitement) ^{1, 9}	Légère asthénie, œdème périphérique irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neuroleptiques ¹ , hypothermie		
<i>Investigations</i>				Elévation du taux de créatine phosphokinase sanguine ¹⁴		

1 Voir rubrique 4.4.

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

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

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

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

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

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

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

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

diminué une semaine après l'arrêt du traitement.

- 10 Triglycérides ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (patients < 18 ans) au moins une fois.
- 11 Cholestérol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (patients < 18 ans) au moins 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).
- 12 Voir texte ci-dessous
- 13 Plaquettes $\leq 100 \times 10^9/L$ au moins une fois
- 14 D'après la notification d'effets indésirables au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
- 15 Concentrations de prolactine (patients > 18 ans) : >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) chez les hommes ; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) chez les femmes, à un moment quelconque.
- 16 Peut conduire à des chutes.
- 17 Cholestérol HDL : < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) chez les hommes ; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) chez les femmes à un moment quelconque.
- 18 Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. 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.
- 19 Modification de > 132 mmol/L à ≤ 132 mmol/L au moins une fois
- 20 Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- 21 Voir rubrique 5.1.
- 22 Une diminution du taux d'hémoglobine jusqu'à des valeurs ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) chez les hommes, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) chez les femmes est survenue au moins une fois chez 11% des patients traités par quétiapine dans tous les essais cliniques y compris ceux avec une extension en ouvert.
Chez ces patients, la diminution maximale moyenne en hémoglobine à un moment quelconque était de -1,50 g/dL.
- 23 Ces cas survenaient souvent dans un contexte de tachycardie, vertiges, hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
- 24 D'après des modifications (observées à un moment quelconque dans tous les essais cliniques), de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important. Les modifications en T_4 et T_3 totales ou libres sont définies comme $< 0,8 \times$ la limite inférieure de la normale (pmol/L) et celles en TSH comme > 5 mUI/L à un moment quelconque.
- 25 D'après une augmentation du taux de vomissement chez les personnes âgées (≥ 65 ans).
- 26 D'après des modifications du nombre de neutrophiles allant de $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en valeur de base à $< 0,5 \times 10^9/L$ à un moment quelconque durant le traitement et d'après le nombre de patients ayant présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) et une infection lors de l'ensemble des essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).
- 27 D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/L à un moment quelconque.
- 28 D'après des modifications de la valeur initiale à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après la valeur initiale dans tous les essais cliniques. Les modifications en globules blancs sont définies comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/L à un moment quelconque.
- 29 D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine.
- 30 Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).
- 31 Voir rubrique 4.6

- 32 Peut survenir lors ou dans une période proche de l'initiation du traitement et être associée à une hypotension et/ou une syncope.
Fréquence calculée d'après les événements indésirables de bradycardie et les événements reliés issus de l'ensemble des essais avec la quétiapine.

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

Population pédiatrique

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

Tableau 2 : Effets indésirables associés à un traitement par la quétiapine survenant à une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents que dans la population adulte, ou 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 ($< 1/10\ 000$).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections endocriniennes</i>	Augmentation de la prolactine ¹	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Augmentation de l'appétit	
<i>Affections du système nerveux</i>	Symptômes extrapyramidaux ^{3, 4}	Syncope
<i>Affections vasculaires</i>	Augmentation de la pression sanguine ²	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Rhinite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Irritabilité ³

1. Concentration de prolactine (patients < 18 ans) : $> 20\ \mu\text{g/L}$ ($> 869,56\ \text{pmol/L}$) chez les sujets de sexe masculin ; $> 26\ \mu\text{g/L}$ ($> 1\ 130,428\ \text{pmol/L}$) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont eu une augmentation de la concentration de prolactine $> 100\ \mu\text{g/L}$.
2. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institute of Health - NIH-) ou des augmentations $> 20\ \text{mmHg}$ pour la pression sanguine systolique ou $> 10\ \text{mmHg}$ pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études à court terme (3 à 6 semaines) contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents.
3. Note : La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais il pourrait y avoir différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.
4. Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Le surdosage peut induire un allongement du QT, des convulsions, un état de mal épileptique, une rhabdomyolyse, une dépression respiratoire, une rétention urinaire, une confusion mentale, un délire et/ou une agitation, un coma et un décès. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent présenter un risque accru d'effets d'un surdosage (voir rubrique 4.4: Hypotension orthostatique).

Prise en charge du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la quétiapine. En cas de symptômes sévères, la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments doit être envisagée; des soins intensifs sont recommandés, y compris assurer et maintenir la perméabilité des voies aériennes, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates, ainsi que contrôler et maintenir le système cardiovasculaire.

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

Bien qu'une prévention de l'absorption lors d'un surdosage n'ait pas été évaluée, un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage important et doit si possible être pratiqué dans l'heure qui suit la prise. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

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

Une surveillance médicale étroite sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antipsychotiques ; diazépines, oxazépines et thiazépines

Code ATC: N05A H04

Mécanisme d'action :

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

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

La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines, mais une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et alpha₁ adrénergiques, une affinité modérée pour les récepteurs alpha₂ adrénergiques et une affinité modérée à importante pour plusieurs récepteurs muscariniques. L'inhibition du transporteur de noradrénaline (NAT) et l'action agoniste partielle de la norquétiapine sur les sites 5HT_{1A} pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de Seroquel XR comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques :

La quétiapine est active dans les tests portant sur l'activité antipsychotique, tels l'évitement conditionné (« conditioned avoidance »). Il ressort des mesures comportementales ou électrophysiologiques 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 Cébés sensibilisés ou non à l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Efficacité clinique :

Schizophrénie

L'efficacité de Seroquel XR dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo, d'une durée de 6 semaines, chez des patients répondant aux critères de la schizophrénie du DSM-IV ; elle a également été démontrée dans le cadre d'une étude versus produit actif, du passage de la quétiapine, comprimé 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 versus placebo était la modification du score PANSS total entre l'évaluation initiale 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 (patients qui arrêtaient le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou dont le score PANSS total augmentait d'au moins 20% entre la randomisation et une visite). Chez les patients stables sous 400 mg à 800 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate, l'efficacité se maintenait lorsque les patients passaient sous une dose quotidienne équivalente de Seroquel XR en 1 prise par jour.

Dans une étude à long terme chez 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 cas 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, la quétiapine, comprimé à libération immédiate, a montré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie.

L'efficacité de 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. Les données relatives à l'usage de la quétiapine, comprimé à libération immédiate en association avec le divalproate ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines sont limitées, ce traitement concomitant a cependant été bien toléré. Les données ont montré un effet additif à la 3ème semaine. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6ème semaine.

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

Lors de 4 études cliniques additionnelles d'une durée de 8 semaines avec la quétiapine dans le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, la prise de la quétiapine, comprimé à libération immédiate 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 quétiapine, comprimé à libération immédiate 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 répondeurs à 300 mg ou à 600 mg de quétiapine, comprimé à libération immédiate, était efficace comparé au traitement avec placebo sur les symptômes dépressifs mais pas sur les symptômes maniaques.

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

Lors d'une étude de 6 semaines, randomisée, conduite avec du lithium en association avec Seroquel XR versus un placebo en association avec Seroquel XR chez des patients adultes atteints de manie aiguë, la différence d'amélioration moyenne du score YMRS entre le groupe lithium et le groupe placebo était de 2,8 points et la différence en pourcentage du taux de répondeurs (défini comme une amélioration de 50 % du score YMRS par rapport au score initial) était de 11 % (79 % dans le groupe lithium vs 68 % dans le groupe placebo).

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

Episodes dépressifs majeurs dans le TDM

Deux études à court terme (6 semaines) ont inclus des patients qui avaient présenté une réponse insuffisante à au moins un antidépresseur. 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), a montré une efficacité supérieure à l'antidépresseur seul dans la réduction des symptômes dépressifs, d'après la mesure de l'amélioration du score total MADRS (variation moyenne de 2 à 3,3 points comparativement au placebo).

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

Les études suivantes ont été conduites avec 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 unipolaire, Seroquel XR aux posologies de 50 mg/j, 150 mg/j et 300 mg/j a montré une efficacité supérieure au placebo sur la diminution des symptômes dépressifs, d'après l'amélioration du score total sur l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (variation moyenne de 2 à 4 points comparativement au placebo).

Dans une étude de prévention des rechutes, des patients présentant des épisodes dépressifs stabilisés sous 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 sous placebo.

Dans une étude à court terme (9 semaines) chez des patients âgés (66 à 89 ans) sans démence, présentant un trouble dépressif majeur, l'administration à dose variable de 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 du patient. 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 dans la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire au placebo (schizophrénie : 7,8% pour la quétiapine et 8,0% pour le placebo ; manie bipolaire : 11,2% pour la quétiapine et 11,4% pour le placebo). Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été observés chez des patients traités par la quétiapine par comparaison aux patients sous placebo lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo portant sur le TDM et la dépression bipolaire. Lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo portant sur la dépression bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9% pour la quétiapine comparée à 3,8% pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées versus placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4% pour Seroquel XR comparée à 3,2% pour le placebo. Lors d'études cliniques en monothérapie à court terme contrôlées versus placebo portant sur le trouble dépressif majeur chez les patients âgés, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 9,0% pour 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, troubles extrapyramidaux, tremblement, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions involontaires des muscles, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) n'excédait pas 4% dans chacun des groupes traités.

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées versus placebo (portant sur 3 à 8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients traités par la quétiapine était de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose de 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose de 800 mg par jour), comparé à 0,2 kg chez les patients sous placebo. Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids $\geq 7\%$ 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 sous placebo.

Une étude randomisée, conduite sur 6 semaines avec du lithium en association avec Seroquel XR versus un placebo en association avec Seroquel XR chez des patients adultes atteints de manie aiguë, a montré que l'association de Seroquel XR avec du lithium engendre plus d'effets indésirables (63 %

versus 48 % lorsque Seroquel XR est associé à un placebo). Les résultats de tolérance ont montré une incidence plus élevée de symptômes extrapyramidaux rapportés chez 16,8 % des patients dans le groupe lithium et 6,6 % dans le groupe placebo, la majorité consistant en des tremblements, rapportés chez 15,6 % des patients dans le groupe lithium et 4,9 % dans le groupe placebo.

L'incidence de la somnolence était plus élevée dans le groupe où Seroquel XR était associé à du lithium (12,7 %) que dans le groupe où Seroquel XR était associé au placebo (5,5 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe lithium (8 %) avait une prise de poids ≥ 7 % à la fin du traitement en comparaison aux patients dans le groupe placebo (4,7 %).

Des essais à plus long terme portant sur la prévention des rechutes comportaient une période en ouvert (de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par la quétiapine, suivie par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine soit du placebo.

Pour les patients randomisés avec la quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,56 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte. Pour les patients randomisés avec le placebo, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,39 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de poids moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte.

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

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

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

La réduction de la T_4 totale et de la T_4 libre était maximale dans les 6 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans réduction supplémentaire en cas de traitement prolongé. Dans environ deux tiers de la totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a permis le retour à la normale de la T_4 totale et libre, indépendamment de la durée du traitement.

Cataractes/opacités du cristallin

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

Population pédiatrique

Efficacité clinique

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

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

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

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

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

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

Sécurité clinique

Lors d'études pédiatriques à court terme menées avec la quétiapine et décrites ci-dessus, les taux de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif vs placebo étaient respectivement de 12,9 % vs 5,3 % dans l'étude schizophrénie, 3,6 % vs 1,1 % dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % vs 0 % dans l'étude dépression bipolaire. Les taux de prise de poids $\geq$ 7 % par rapport au poids initial dans le bras actif vs placebo étaient de 17 % vs 2,5 % dans les études schizophrénie et manie bipolaire, et de 12,5 % vs 6 % dans l'étude dépression bipolaire. Les taux d'évènements de type suicidaire dans le bras actif vs placebo étaient de 1,4 % vs 1,3 % dans l'étude schizophrénie, de 1 % vs 0% dans l'étude manie bipolaire, et de 1,1 % vs 0 % dans l'étude dépression bipolaire. Lors d'une phase de suivi post-traitement de l'étude dépression bipolaire, deux évènements supplémentaires de type suicidaire ont été rapportés chez deux patients, l'un de ces patients étant traité par la quétiapine au moment de l'évènement.

Sécurité à long terme

L'extension en ouvert des études en phase aiguë sur une période de 26 semaines (n= 380 patients), avec des doses flexibles de quétiapine, comprimé à libération immédiate de 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez les enfants et les adolescents, et une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux

et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Concernant la prise de poids, en ajustant sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de 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 traités par la quétiapine pendant au moins 26 semaines ont atteint ce critère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. Seroquel XR occasionne des pics plasmatiques de quétiapine et de norquétiapine environ 6 h après 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 quotidienne de fumarate de quétiapine à libération immédiate (La quétiapine, comprimé 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 la quétiapine, comprimé 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, il a été constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative d'environ 50% de la C_{max} et d'environ 20% de l'ASC de 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 la 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.

Biotransformation

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

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

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris le métabolite norquétiapine) se sont avérés de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome humain P450 *in vitro*. L'inhibition *in vitro* du CYP n'a été observée qu'à des concentrations d'environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme aux doses comprises dans l'intervalle entre 300 et 800 mg/jour. Sur base de ces résultats *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante de la quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, réglé par le cytochrome P450. Il ressort d'études animales que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques n'a pas montré d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après administration de quétiapine.

Élimination

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. Environ 73 % d'un médicament radiomarqué est excrété dans les urines et 21 % dans les fèces, dont moins de 5% de la radioactivité totale provient du médicament

sous forme inchangée. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrétée dans les urines est inférieure à 5%.

Populations particulières

Sexe

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

Personnes âgées

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

Troubles de la fonction rénale

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine est réduite d'environ 25 % chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 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 atteints de troubles hépatiques. Une adaptation de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques ont été échantillonnées chez 9 enfants âgés de 10 à 12 ans et chez 12 adolescents, qui étaient sous traitement à l'équilibre avec 400 mg de quétiapine 2 fois par jour. A l'équilibre, les niveaux plasmatiques normalisés par rapport à la dose du composant parent, la quétiapine, chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) étaient en général similaires aux adultes, bien que la C_{max} chez les enfants était au niveau de la partie supérieure de l'échelle observée chez les adultes. L'ASC et la C_{max} pour le métabolite actif, la norquétiapine, étaient plus grands, respectivement d'approximativement 62% et 49% chez les enfants (10-12 ans) et respectivement de 28% et 14% chez les adolescents (13-17 ans), par comparaison avec les adultes. Aucune donnée n'est disponible pour 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, une pigmentation de la thyroïde ; chez le singe *Cynomolgus*, 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 qu'une cataracte. (Pour cataractes et opacités du cristallin, voir rubrique 5.1).

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Citrate de sodium
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Hypromellose 2208

Enrobage

Hypromellose 2910
Macrogol 400
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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en polychlorotrifluoroéthylène, chlorure de polyvinyle et aluminium

Dosage	Contenu de la 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 et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

8. NUMERO(S) 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 ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CARTON ET ETIQUETTE POUR BOUTEILLES

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 vue et de la portée 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 MARCHÉ

<[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

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Seroquel XR 50 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES

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 DU LOT

Lot

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON ET ETIQUETTE POUR BOUTEILLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 150 mg, comprimé à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

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

Sans objet.

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 MARCHÉ
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

[<{e-mail}>](#)

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

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Seroquel XR150 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 150 mg, comprimé 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 ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON ET ETIQUETTE POUR BOUTEILLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 200 mg, comprimé à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 200 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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 MARCHÉ
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

[<{e-mail}>](#)

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

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DE 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**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR200 mg, comprimé 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. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON ET ETIQUETTE POUR BOUTEILLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 300 mg, comprimé à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 300 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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 MARCHÉ
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

[<{e-mail}>](#)

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

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DE 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**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 300 mg, comprimé 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 ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CARTON ET ETIQUETTE POUR BOUTEILLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 400 mg, comprimé à libération prolongée
quétiapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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 LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 MARCHÉ
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

[<{e-mail}>](#)

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

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DE 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**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seroquel XR 400 mg, comprimé 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 mg, comprimés à libération prolongée

quétiapine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à 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 vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Seroquel XR et dans quels 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. Contenu de l'emballage et autres informations

3. Qu'est-ce que Seroquel XR et dans quels cas est-il utilisé

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

- la dépression bipolaire et les épisodes dépressifs majeurs dans le trouble dépressif majeur : état dans lequel vous vous sentez triste. Vous pouvez trouver que vous êtes déprimé, vous sentir coupable, avoir un manque d'énergie, perdre l'appétit ou ne pas parvenir à dormir.
- la manie : état dans lequel 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 schizophrénie : état dans lequel 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, être anxieux, confus, coupable, tendu ou dépressif ;

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

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

4. Quelles sont les informations à connaître 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 des 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.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Seroquel XR si :

- vous, ou quelqu'un de votre famille, avez ou avez eu des problèmes cardiaques, par exemple des troubles du rythme cardiaque, un affaiblissement du muscle cardiaque ou une inflammation du cœur ou si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un impact sur les battements de votre cœur ;
- 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 des convulsions ;
- 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 XR ne doit pas être pris parce que le groupe de médicaments auquel appartient Seroquel XR 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 antécédent de caillots sanguins, puisque des médicaments comme ceux-ci ont été associés à la formation de caillots sanguins.

Informez immédiatement votre médecin si l'un de ces symptômes survient après la prise de Seroquel XR :

- Association de fièvre, rigidité musculaire sévère, sueurs ou niveau de conscience diminué (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat peut être nécessaire ;
- Mouvements incontrôlables, particulièrement au niveau du visage ou de la langue ;
- Sensations vertigineuses ou une sensation de somnolence intense. Cela pourrait augmenter le risque de lésions accidentelles (chute) chez les patients âgés ;
- Convulsions ;
- Erection prolongée et douloureuse (priapisme).

Ce type de médicament peut occasionner ces affections.

Informez dès que possible votre médecin si vous avez :

- Une fièvre, des symptômes pseudo-grippaux, une gorge douloureuse, ou toute autre infection, car ils pourraient être dus à un très faible nombre de globules blancs sanguins, ce qui peut nécessiter l'arrêt de Seroquel XR et/ou l'instauration d'un traitement.
- Une constipation associée à une douleur abdominale persistante, ou une constipation qui n'a pas répondu à un traitement, car elles pourraient évoluer vers une obstruction plus grave de l'intestin.

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.

Prise de poids

Une prise de poids a été observée chez les patients prenant Seroquel XR. Vous et votre médecin devez vérifier votre poids régulièrement.

Enfants et adolescents

Seroquel XR ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Seroquel XR

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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 des 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 ou le lithium (autres médicaments antipsychotiques) ;
- médicaments qui ont un impact sur les battements de votre cœur. Par exemple, des médicaments qui peuvent entraîner une perturbation de la balance 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) ;
- médicaments pouvant induire une constipation.

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

Seroquel XR avec des aliments, boissons et de l'alcool

- 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 ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, 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 devez pas prendre Seroquel XR si vous allaitez.

Des symptômes de sevrage peuvent survenir chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par la quétiapine au cours du dernier trimestre de leur grossesse (trois derniers mois) : tremblements, rigidité et/ou faiblesse musculaires, somnolence, agitation, détresse respiratoire et troubles de l'alimentation. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

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 quels effets ces comprimés auront sur vous.

Seroquel XR contient du lactose

Seroquel XR contient du lactose qui est une sorte de sucre. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, vous devez prendre contact avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

Effets sur les tests urinaires de contrôle antidopage

Si vous devez subir un test urinaire de contrôle antidopage, sachez qu'avec certaines méthodes de test utilisées, le traitement par Seroquel XR peut parfois induire des résultats faussement positifs de présence de méthadone ou de certains antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques, même si vous ne prenez pas ces médicaments. Si cela survenait, un test plus spécifique devra être réalisé.

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 initiale. 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 unique 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(e), votre médecin peut changer votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Seroquel XR ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins 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), ou 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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Seroquel XR peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- Vertiges (pouvant conduire à des chutes), maux de tête, bouche sèche
- Somnolence (celle-ci 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
- Mouvements musculaires anormaux. Il peut s'agir de difficultés à mettre les muscles en mouvement, de tremblements, d'agitation ou de raideurs musculaires non douloureuses.
- Modifications du taux de certaines graisses (triglycérides et cholestérol total).

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) :

- Battements de cœur accélérés
- Sensation d'avoir le cœur battant très fort, très vite ou de façon irrégulière
- Constipation, estomac indisposé (indigestion)
- Sensation de faiblesse
- 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 du taux de sucre dans le sang
- Vision voilée
- Rêves anormaux et cauchemars
- Augmentation de la sensation de faim
- Sensation d'être irrité
- Trouble de l'élocution et du langage
- Pensées suicidaires et aggravation de votre dépression
- Souffle court
- Vomissement (principalement chez les personnes âgées)
- Fièvre
- Modifications du taux d'hormones thyroïdiennes dans votre sang
- Diminutions du nombre de certains types de cellules sanguines
- Augmentations du taux d'enzymes hépatiques mesuré dans le sang
- Augmentations du taux de l'hormone prolactine dans le sang. Des élévations 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.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100) :

- Convulsions
- Réactions allergiques telles que boursoufflures (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
- Dysfonction sexuelle
- Diabète
- Modification de l'activité électrique du cœur visible à l'électrocardiogramme (allongement du QT)
- Une diminution du rythme cardiaque pouvant survenir à l'initiation du traitement et pouvant être associée à une tension artérielle plus faible et une syncope
- Difficulté à uriner
- Syncope (pouvant conduire à des chutes)
- Nez bouché
- Diminution du taux de globules rouges dans le sang
- Diminution du taux de sodium dans le sang

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 1000) :

- Une association de température élevée (fièvre), transpiration, muscles rigides, se sentir très somnolent ou proche de l'évanouissement (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »)
- Coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)
- Inflammation du foie (hépatite)
- Erection prolongée et douloureuse (priapisme)
- Gonflement des seins et production inattendue de lait (galactorrhée)
- Perturbation des menstruations
- 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.
- Marcher, parler, manger ou toute autre activité tout en étant endormi
- Diminution de la température corporelle (hypothermie)
- Inflammation du pancréas
- Un état (appelé « syndrome métabolique ») caractérisé par l'association de 3 ou plus des symptômes suivants : une augmentation de la graisse au niveau de votre abdomen, une diminution du « bon cholestérol » (HDL-C), une augmentation d'un type de graisse dans votre sang appelé triglycérides, une tension artérielle élevée et une augmentation du taux de sucre dans votre sang
- Une association de fièvre, symptômes pseudo-grippaux, gorge douloureuse, ou toute autre infection accompagnée d'un nombre très faible de globules blancs, une affection appelée agranulocytose
- Obstruction intestinale
- Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang (une substance provenant des muscles)

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10 000) :

- Eruption 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) ;
- Une maladie grave qui se traduit par des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson) ;
- Sécrétion inappropriée de l'hormone contrôlant le volume urinaire ;
- Dégradation des fibres musculaires et douleurs musculaires (rhabdomyolyse) ;
- Aggravation d'un diabète préexistant.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Eruption cutanée avec taches rouges irrégulières (érythème multiforme) ;
- Réaction allergique sévère d'apparition soudaine accompagnée de symptômes tels que fièvre, cloques sur la peau et décollement de la peau (nécrolyse épidermique toxique) ;
- Symptômes de sevrage pouvant survenir chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par Seroquel XR au cours de sa grossesse.

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, de modifications des taux sanguins des hormones thyroïdiennes, d'une augmentation des enzymes hépatiques, d'une diminution du nombre de certains types de cellules sanguines, d'une diminution du nombre de globules rouges, d'une augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase (une substance présente dans les muscles), d'une diminution du taux sanguin de sodium 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.

Effets indésirables chez les enfants et les 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 plus souvent chez les enfants et les adolescents ou n'ont pas été observés chez les adultes :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- Une augmentation de la quantité d'une hormone appelée prolactine, dans le 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
- Vomissements
- Mouvements musculaires anormaux. Il peut s'agir de difficultés à mettre les muscles en mouvement, de tremblements, d'agitation ou de raideurs musculaires non douloureuses
- Augmentation de la pression sanguine

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Sensation de faiblesse, évanouissement (pouvant conduire à des chutes)
- Nez bouché
- Sensation d'irritabilité

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Seroquel XR

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicaments au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

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 de 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.

Tous les dosages sont disponibles en boîtes de 10, 30, 50, 60 et 100 comprimés. 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 :

NOM DE L'ETAT MEMBRE	NOM DU MEDICAMENT
Autriche	Seroquel XR
Belgique	Seroquel XR
Chypre	Seroquel XR
République Tchèque	Seroquel Prolong
Danemark	Seroquel Prolong
Estonie	Seroquel XR
Finlande	Seroquel Prolong
France	Xeroquel LP
Allemagne	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel

	Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
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
Portugal	Seroquel SR
Romanie	Seroquel XR
Slovaquie	Seroquel XR
Slovenie	Seroquel SR
Espagne	Seroquel Prolong
Suède	Seroquel Depot
Royaume-Uni	Seroquel XL

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}.>