



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

### *quétiapine*

#### XEROQUEL LP 50 mg, comprimé à libération prolongée

B/10 (CIP : 34009 497 395 2 3)

B/30 (CIP : 34009 497 396 9 1)

#### XEROQUEL LP 300 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 497 402 9 1)

B/60 (CIP : 34009 497 403 5 2)

#### XEROQUEL LP 400 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 497 404 1 3)

B/60 (CIP : 34009 497 405 8 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	<b>N05A (antipsychotique)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Résultats d'une étude post-inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« XEROQUEL LP est indiqué dans :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>le traitement de la schizophrénie,</b></li><li>• <b>le traitement des troubles bipolaires :</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.</b></li><li>○ <b>pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.</b></li><li>○ <b>pour la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.</b></li></ul></li><li>• <b>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 du RCP). Avant de débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de XEROQUEL LP (voir rubrique 4.4 du RCP). »</b></li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/11/2010 (procédure décentralisée)  Rectificatifs du RCP en date du 23 mai 2012, 26 novembre 2013, 5 mai 2014 et du 17 mars 2016, dont les rubriques « 4.1 Indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables », « 4.9 Surdosage » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N            Système nerveux N05        Psycholeptiques N05A      Antipsychotiques N05AH     Diazépines, oxazépines et thiazépines N05AH04   quétiapine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1<sup>er</sup> novembre 2011.

Dans son avis d'inscription du 8 juin 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de XEROQUEL LP était :

- important dans les épisodes maniaques modérés à sévères et les épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires,
- insuffisant dans la prévention des récives chez les patients ayant un trouble bipolaire ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine,
- insuffisant dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients ayant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

Par ailleurs, la Commission a maintenu le SMR important dans l'indication de la schizophrénie lors de sa réévaluation du 30 novembre 2011.

Le laboratoire revendique le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

De plus, dans son avis d'inscription du 8 juin 2011, la Commission a demandé, « En raison des doutes sur la transposabilité des résultats des études cliniques aux patients français en conditions réelle d'utilisation, [...] la mise en place d'une étude de suivi dans les populations concernées par les indications "schizophrénie" d'une part et "traitement des troubles bipolaires" d'autre part. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription QUIETUDE. L'analyse de ces résultats est présentée dans cet avis.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« XEROQUEL LP est indiqué dans :

- le traitement de la schizophrénie,
- le traitement des troubles bipolaires :
  - pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
  - pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.
  - pour la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.
- 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 du RCP). Avant de débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de XEROQUEL. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3</sup>. Les études de qualité modeste, notamment en raison d'un faible nombre de patients inclus dans les groupes d'intérêt et d'une faiblesse méthodologique (analyse post hoc), n'ont pas été retenues<sup>1,3</sup>.

Une étude<sup>2</sup> de phase III randomisée en ouvert a démontré la non infériorité de la quétiapine LP par rapport à la rispéridone en termes de réduction des symptômes dépressifs après 12 semaines chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. La variation moyenne du score CDSS à 12 semaines<sup>4</sup>, critère principal, a été de -8,4 points dans le groupe quétiapine LP et de -6,2 points dans le groupe rispéridone (différence moyenne de 2,2 ; IC 95% [0,8-3,7]), pour un score initial d'environ 14 points dans la population per protocole.

---

<sup>1</sup> Naber D et al. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:1257-69.

<sup>2</sup> Di Fiorino M et al. Extended-release quetiapine fumarate versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. Int Clin Psychopharmacol 2013;29:166-76.

<sup>3</sup> Kasper S et al. Treatment of depressive symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose subgroup analysis of patients treated with extended-release quetiapine fumarate or risperidone. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30:14-22.

<sup>4</sup> CDSS (Calgary Depression scale for schizophrenia) : échelle d'évaluation du niveau de dépression chez un patient atteint de schizophrénie, composée de 9 items sur 3 points chacun.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission en ce qui concerne l'efficacité.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/08/2011 au 31/07/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées les 23 mai 2012, 26 novembre 2013, 5 mai 2014 et 17 mars 2016 suite notamment à la procédure d'harmonisation européenne concernant les rubriques suivantes : « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » et « 4.8 Effets indésirables ».

Un tableau comparatif du RCP est fourni en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Description de l'utilisation de XEROQUEL en pratique réelle : étude observationnelle QUIETUDE

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription QUIETUDE, étude réalisée suite à la demande de la commission de la Transparence et de l'ANSM, notamment en raison de doutes sur la transposabilité des résultats des études cliniques aux patients français en conditions réelles d'utilisation, fournis lors de la demande d'inscription (avis du 8 juin 2011). La demande de données portait sur les modalités de prescription et les patients traités, l'impact du traitement sur la santé de la population concernée (réduction des symptômes et diminution du nombre de rechutes chez les patients schizophrènes, survenue d'évènements indésirables à long terme), et l'impact sur l'organisation des soins.

### **Méthodes de l'étude QUIETUDE**

L'étude QUIETUDE est une étude observationnelle, prospective, et multicentrique, réalisée en France entre décembre 2012 et décembre 2014.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ainsi que les modalités de prescription de XEROQUEL LP en pratique réelle, chez des patients non préalablement traités par quétiapine.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'état de santé des patients et l'utilisation des ressources médicales jusqu'à un an après l'instauration de XEROQUEL LP, ainsi que la représentativité des patients traités par XEROQUEL LP parmi l'ensemble des patients atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire en phase aiguë.

Deux groupes de patients ont été constitués dans l'étude QUIETUDE :

- le groupe XEROQUEL LP constitué de patients traités par XEROQUEL LP en instauration, toute indication confondue,
- le groupe dit « de référence » constitué de patients atteints de schizophrénie traités par un autre antipsychotique atypique en instauration, ainsi que de patients en phase aiguë de troubles bipolaires dont le traitement initié était un antiépileptique, un autre antipsychotique atypique ou bien un antidépresseur.

L'inclusion des patients était effectuée par un échantillon de médecins psychiatres prescripteurs de XEROQUEL LP recrutés pour l'étude à partir d'une base de sondage (CEGEDIM).

Il était prévu de suivre les patients issus du groupe XEROQUEL LP, âgés de plus de 18 ans, pendant un an.

Les critères d'évaluation principaux correspondaient aux caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités par XEROQUEL LP ainsi que des modalités de prescription de ce traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient étudiés durant la phase de suivi d'un an et correspondaient entre autres à la description de l'exposition au traitement, l'évolution de la sévérité de la maladie (score CGI-S<sup>5</sup>) ainsi que le nombre de rechutes<sup>6</sup>, l'utilisation des ressources médicales, et l'évolution de l'IMC et des bilans sanguins.

## **Résultats**

Au total, sur les 487 médecins psychiatres ayant accepté de participer à l'étude, 269 médecins ont recruté des patients, dont la moitié exerçant à l'hôpital et plus d'un quart dans un cabinet de ville. Ils ont inclus 2 303 patients dont 1 877 dans le groupe XEROQUEL LP, entre décembre 2012 et novembre 2013.

### **Caractéristiques des patients inclus**

Après revue des données, la population d'analyse était constituée de 1 825 patients dans le groupe XEROQUEL LP et 399 dans le groupe de référence.

Parmi les 1 825 patients traités par XEROQUEL LP, 52,8 % étaient atteints de trouble bipolaire (n=963), 36,1 % de schizophrénie (n=659) et 8,6 % de trouble dépressif majeur (2,5 % étant atteints d'une autre pathologie psychiatrique).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1.

---

<sup>5</sup> Echelle CGI-S : échelle à 7 points basée sur une question sur la sévérité de la maladie appréciée par le clinicien.

<sup>6</sup> Définition d'une rechute : nouvelle hospitalisation psychiatrique  $\geq 2$  jours ou détérioration du score CGI-S  $\geq 3$  points pour un score initial de 1 ou  $\geq 2$  points pour un score initial de 2 ou 3 ou  $\geq 1$  point pour un score initial de 4,5 ou 6.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude QUIETUDE

Groupes de traitement	Groupe XEROQUEL LP N=1825*			Groupe de référence N=399	
	Indications	Schizophrénie N=659	Trouble bipolaire N=963	Trouble dépressif majeur N=157	Schizophrénie N=229
<b>Age (années), moyenne (écart-type)</b>	40,8 (12,6)	47,0 (13,1)	49,5 (13,6)	37,9 (13,8)	45,2 (15,0)
<b>Femmes, n (%)</b>	232 (35,2)	592 (61,5)	102 (65,0)	89 (38,9)	106 (62,4)
<b>Lieu de prise en charge lors de l'instauration, n (%)</b>					
Service hospitalier public de psychiatrie	193 (29,3)	241 (25,0)	46 (29,3)	93 (40,6)	46 (27,1)
Centre médico-psychologique	182 (27,6)	215 (22,3)	34 (21,7)	59 (25,8)	33 (19,4)
Cabinet libéral	226 (34,3)	415 (43,1)	57 (36,3)	54 (23,4)	70 (41,2)
Autres	58 (8,8)	92 (9,6)	20 (12,7)	23 (10,0)	21 (12,4)
<b>Ancienneté de la maladie (année), moyenne (écart-type)</b>	11,9 (10,8)	11,7 (10,9)	8,0 (9,9)	10,0 (9,9)	10,4 (10,0)
<b>Au moins un épisode l'année précédente</b>	409 (81,2)	788 (92,5)		172 (75,1)	144 (91,7)
<i>Données manquantes</i>	158	111			
<b>Sévérité de la maladie (score CGI-S), n (%)</b>					
« pas malade » à « légèrement malade »	43 (6,6)	106 (11,0)	10 (6,3)	30 (13,0)	31 (18,2)
« Modérément malade »	165 (25,0)	282 (29,3)	38 (24,2)	79 (34,5)	59 (34,7)
« manifestement » à « gravement malade »	442 (67,1)	568 (59,0)	103 (65,6)	118 (51,5)	80 (47,1)
<i>Données manquantes</i>	9	7	6		
<b>Délai entre la date de diagnostic (épisode actuel) et celle d'instauration du traitement (mois), médiane (min-max)</b>	0,2 (0-283)	0,6 (0-94)	0,7 (0-59)	0,3 (0-85)	0,4 (0-84)
<b>Au moins une hospitalisation l'année précédente, n (%)</b>	281 (42,6)	387 (40,2)	68 (43,3)	117 (51,1)	65 (38,2)
<b>Comorbidités psychiatriques l'année précédente, n (%)</b>	174 (26,4)	255 (26,5)	62 (39,5)	54 (23,6)	45 (26,5)
<b>Comorbidités non psychiatriques, n (%)</b>	79 (12,0)	201 (20,9)	41 (26,1)	34 (14,8)	35 (20,6)
<i>Ne sait pas</i>	50 (7,6)	69 (7,2)	10 (6,4)	14 (6,1)	7 (4,1)
<b>Traitement pharmacologique l'année précédente, n (%)</b>	506 (76,8)	788 (81,8)	125 (79,6)	162 (70,7)	131 (77,1)
<i>Non connu</i>	49 (7,4)	67 (7,0)	12 (7,6)	24 (10,5)	11 (6,5)
Dont antipsychotiques (hors lithium)	422 (83,4)	306 (38,8)	36 (28,8)	133 (82,1)	55 (42,0)
Thymorégulateur	39 (7,7)	257 (32,6)	10 (8,0)	13 (8,0)	44 (33,6)
Anxiolytiques	149 (29,4)	258 (32,7)	49 (39,2)	27 (16,7)	29 (22,1)
Antidépresseurs	126 (24,9)	433 (54,9)	111 (88,8)	24 (14,8)	59 (45,0)
<b>Traitement pharmacologique concomitant, n (%)</b>	395 (59,9)	658 (68,3)	122 (77,7)	209 (91,3)	162 (95,3)
Au moins 2 traitements différents	200 (50,6)	384 (58,4)	69 (56,6)	90 (43,0)	98 (60,5)
Dont antipsychotiques (hors lithium)	217 (54,9)	140 (21,3)	18 (14,8)	204 (97,6)	87 (53,7)
Thymorégulateur	33 (8,4)	146 (22,2)	7 (5,7)	11 (5,3)	83 (51,2)
Anxiolytiques	168 (42,5)	304 (46,2)	52 (42,6)	30 (14,4)	35 (21,6)
Antidépresseurs	107 (27,1)	322 (48,9)	98 (80,3)	30 (14,4)	49 (30,2)

\* 46 patients ont eu une prescription de XEROQUEL LP pour une autre pathologie que celles mentionnées, les caractéristiques de ces patients ne sont pas décrites.

### Modalités de prescription de XEROQUEL LP

Dans les indications « schizophrénie » et « trouble bipolaire », près de 100 % des prescriptions de XEROQUEL LP ont été faites dans l'AMM. Une titration a été effectuée pour environ 35 % des patients atteints de schizophrénie et environ 50 % des patients avec trouble bipolaire, qu'il s'agisse d'un épisode maniaque ou dépressif. La posologie journalière la plus fréquemment prescrite à l'inclusion était celle de 300 mg, notamment chez les patients atteints de schizophrénie (35,8 %) et dans les épisodes dépressifs des troubles bipolaires (54 %), suivie par la posologie de 600 mg avec 28,4 % des prescriptions chez les patients atteints de schizophrénie et 35,8 % des patients ayant un épisode maniaque. Peu de traitements ont été supprimés lors de l'instauration de XEROQUEL LP (n=25).

#### *Par rapport au groupe de référence*

A l'inverse du groupe de référence, chez les patients atteints de schizophrénie, XEROQUEL LP semblait notamment plus fréquemment prescrit :

- en ville qu'à l'hôpital (34,3 % et 29,3 % dans le groupe XEROQUEL LP versus 23,6 % et 40,6 % dans le groupe de référence),
- dans les troubles schizo-affectifs (28 % versus 18 %),
- pour des scores de sévérité CGI-S plus élevés (67,1 % de patients avec un score de « manifestement à gravement malade » versus 51,5 %).

Chez les patients avec troubles bipolaires, XEROQUEL LP semblait notamment plus fréquemment prescrit :

- en cas d'épisode dépressif (59,9 % versus 43,8 %) et moins en cas d'épisode hypomaniaque (10,6 % versus 21,9 %) ou mixte (12,4 % versus 17,8 %), que dans le groupe de référence,
- pour des scores de sévérité CGI-S plus élevés (59 % de patients avec un score de « manifestement à gravement malade » versus 47,1 % dans le groupe de référence).

La prescription était plus tardive après le diagnostic de l'épisode actuel (2,9 mois en moyenne versus 1,7).

### Résultats des données de suivi à un an des patients traités par XEROQUEL LP

Parmi les 1 825 patients inclus dans le groupe XEROQUEL LP, 1 475 ont été inclus dans la cohorte avec 618 patients atteints de schizophrénie et 857 de troubles bipolaires. Le nombre de patients avec suivi complet à un an a été de 1 252 (dont 524 atteints de schizophrénie) soit près de 85 % des patients inclus dans la cohorte.

Au cours du suivi, la posologie de XEROQUEL LP a été modifiée chez 33 à 34 % des patients atteints, principalement dans le sens d'une augmentation de celle-ci. Environ 11 % des patients atteints de schizophrénie et 15 % des patients ayant un trouble bipolaire ont arrêté le traitement définitivement, principalement en lien avec des événements indésirables (22 % des arrêts en cas de schizophrénie et 45 % en cas de trouble bipolaire). Parallèlement au traitement par XEROQUEL LP, les patients recevaient en moyenne 2 autres traitements médicamenteux psychiatriques, adaptés selon le trouble.

En termes de sévérité de la maladie, la variation du score CGI-S a été de -1,6 ( $\pm 1,3$ ) à 12 mois chez les patients atteints de schizophrénie restants dans la cohorte à 1 an (n=489, soit 79 % des patients inclus) et de -2 ( $\pm 1,4$ ) chez les patients atteints de trouble bipolaire restants (n=673, soit 79 % des patients inclus). L'évolution du score CGI-S est présentée dans le tableau 2 en population per protocole.

Au total, 143 patients atteints de trouble bipolaire (17,4 %) et 84 patients atteints de schizophrénie (14,1 %) ont eu une rechute au cours du suivi et 11 à 13 % des patients ont été hospitalisés pour troubles psychiatriques.

Compte tenu du nombre important de données manquantes (près de deux tiers des patients) sur l'IMC et les paramètres biologiques, leur évolution à 12 mois ne peut être décrite.

Dans le cadre de l'étude, 446 patients ont rapporté au moins un événement indésirable (31,5%) dont 185 un événement indésirable grave (13,0 %).



Tableau 2. Evolution de la sévérité du trouble psychiatrique chez les patients traités par XEROQUEL LP après un suivi d'un an (population per protocole)

	Patients avec schizophrénie N=618		Patients avec trouble bipolaire N=857	
	Inclusion N=595	Suivi à 12 mois N=493	Inclusion N=823	Suivi à 12 mois N=678
<b>Sévérité de la maladie (score CGI-S), n (%)</b>				
« pas malade » à « légèrement malade »	38 (6,4)	298 (60,4)	92 (11,2)	491 (72,4)
« Modérément malade »	153 (25,7)	115 (23,3)	238 (28,9)	133 (19,6)
« manifestation » à « gravement malade »	398 (66,7)	78 (15,8)	487 (59,2)	50 (7,4)
<i>Données manquantes</i>	6	2	6	3

### Conclusion

L'étude QUIETUDE est une étude d'utilisation qui montre que les règles de prescription définies dans l'AMM semblent respectées. De manière générale, les posologies moyennes restent dans les fourchettes basses des doses recommandées par l'AMM. Toutefois, la prescription des spécialités XEROQUEL LP par les médecins généralistes n'a pas été évaluée dans cette étude. Elle semble concerner 10 à 20 % des prescriptions selon les données IMS Health Hiver 2015.

En termes de profil de patients, il semble que XEROQUEL LP soit prescrit plus fréquemment pour des scores de sévérité de la maladie élevés et par des psychiatres de ville, ainsi que dans les troubles schizo-affectifs parmi les types de schizophrénie.

Au cours du suivi, une modification de la posologie a été rapportée pour un tiers des patients de chacune des deux indications « schizophrénie » et « trouble bipolaire », principalement une augmentation des doses en lien avec un manque d'efficacité. L'absence de comparaison aux alternatives thérapeutiques ne permet pas d'apprécier l'efficacité de XEROQUEL par rapport à l'existant.

## 04.4 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), XEROQUEL LP a fait l'objet d'environ 750 000 prescriptions (39% de XEROQUEL LP 50 mg, 43% de XEROQUEL LP 300 mg et 18% de XEROQUEL LP 400 mg).

XEROQUEL LP est majoritairement prescrit dans les troubles bipolaires (19 % des prescriptions), les troubles affectifs bipolaires avec épisode actuel de dépression légère à moyenne (8 % des prescriptions) et la schizophrénie (7 % des prescriptions).

## 04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la schizophrénie<sup>7,8,9,10</sup> et les troubles bipolaires<sup>11,12</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

<sup>7</sup> Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry 2012;13:318–78.

<sup>8</sup> Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry 2013;14:2–44.

<sup>9</sup> Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. The World Journal of Biological Psychiatry 2015;16:142–70.

<sup>10</sup> NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline 2014.

<sup>11</sup> Grunze H et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. The World Journal of Biological Psychiatry 2013;14:154–219.

<sup>12</sup> NICE. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care 2014.



Depuis les dernières évaluations par la Commission du 30 novembre 2011 et du 8 juin 2011, la place de XEROQUEL LP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission préconise que la quétiapine soit utilisée avec précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement, en réduisant la vitesse d'ajustement de dose et en prescrivant une dose thérapeutique quotidienne plus faible que celle utilisée chez des patients plus jeunes. Pour rappel, la sécurité et l'efficacité de XEROQUEL LP n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans ayant des épisodes dépressifs dans la cadre de troubles bipolaires. La quétiapine n'est pas approuvée dans le traitement des patients âgés atteints de psychose liée à une démence.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 30 novembre 2011 et du 8 juin 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Schizophrénie

► La schizophrénie est caractérisée par la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients ayant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

- XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP est important.
- Il existe d'autres alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- Ces spécialités sont des traitements de première intention.

#### ► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XEROQUEL LP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la schizophrénie.

#### 5.1.2 Troubles bipolaires

► Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Le trouble bipolaire de type 1 est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Le trouble bipolaire de type 2 est caractérisé par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

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

- XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP est important.

- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par le lithium, le divalproate de sodium, les antipsychotiques ayant une AMM dans cette indication.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires :

- ▮ XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP est important.
- ▮ XEROQUEL LP est le seul produit à disposer d'une AMM spécifique dans cette indication.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Dans la prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif :

- ▮ XEROQUEL LP est un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP à long terme reste à déterminer.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentée principalement par le lithium, le divalproate de sodium, la lamotrigine et les antipsychotiques dans le respect de leurs indications d'AMM.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XEROQUEL LP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des troubles bipolaires.

### 5.1.3 Troubles dépressifs majeurs en traitement adjuvant

- ▮ Le trouble dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.
- ▮ XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Compte tenu des doutes concernant la pertinence clinique de l'efficacité de quétiapine et des préoccupations en termes de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP dans cette indication reste à déterminer.
- ▮ Chez les patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie, il est recommandé d'optimiser le traitement existant puis en deuxième intention, de changer d'antidépresseur et enfin d'utiliser, en complément du traitement existant, un traitement spécifique des symptômes résiduels.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XEROQUEL LP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique en tant que traitement adjuvant des troubles dépressifs majeurs.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XEROQUEL LP :**

- **reste important dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères ou dans les épisodes dépressifs majeurs).**
- **reste insuffisant dans la prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif, ainsi qu'en tant que traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- « traitement de la schizophrénie.
- traitement des troubles bipolaires :
  - dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
  - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. »

La Commission maintient son avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- « le traitement des troubles bipolaires dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. »

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES RCP

RCP du 23 novembre 2010	Rectificatif du 23 mai 2012 Rectificatif du 26 novembre 2013 Rectificatif du 5 mai 2014 Rectificatif du 17 mars 2016
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Chaque comprimé 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.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Comprimé à libération prolongée.</p> <p>Comprimé de couleur blanche et gravé « XR 400 » sur une face.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>Xeroquel® est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement de la schizophrénie.</li> <li>• le traitement des troubles bipolaires :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.</li> <li>○ dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.</li> <li>○ dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.</li> </ul> </li> <li>• 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 débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de Xeroquel® (voir rubrique 4.4)</li> </ul>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Chaque comprimé Xeroquel LP 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.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Comprimé à libération prolongée.</p> <p>Comprimé Les comprimés de Xeroquel LP 400 mg sont blancs et gravés « XR 400 » sur une face.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p>Xeroquel est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement de la schizophrénie.</li> <li>• le traitement des troubles bipolaires :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.</li> <li>○ dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.</li> <li>○ dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.</li> </ul> </li> <li>• 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 débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de Xeroquel (voir rubrique 4.4)</li> </ul>

#### 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.

Xeroquel® 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

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

[...]

##### **Traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires**

Xeroquel® 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.

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. 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.

##### **Prévention des récurrences dans les troubles bipolaires**

[...]

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

[...].

##### **Passage de la quétiapine, comprimés à libération immédiate, à Xeroquel®**

[...]

##### **Personnes âgées**

[...]

#### 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.

Xeroquel 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.

##### **A. Adultes :**

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

[...]

##### **Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires**

Xeroquel 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. 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. 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 l'utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble Dépressif Majeur (TDM)**

[...]

##### **Passage de la quétiapine, comprimés à libération immédiate, à Xeroquel :**

[...]

##### **Personnes âgées :**

[...]

### **Enfants et adolescents**

Xeroquel® 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. Xeroquel® doit dès lors être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite 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 Xeroquel® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire ainsi qu'en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un TDM, le profil de sécurité devra être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

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

#### **Enfants et Adolescents (âgés de 10 à 17 ans)**

Xeroquel® n'est pas recommandé 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, comprimé à libération immédiate ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir

### **Enfants et adolescents Population pédiatrique :**

Xeroquel 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. Xeroquel doit dès lors être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'adaptation posologique d'instauration du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à 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 mentionnés à la rubrique 6.4. 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 Xeroquel est indiqué dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire ainsi qu'en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un TDM, le profil de sécurité devra être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue. a plusieurs indications, le profil de sécurité devra être considéré en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue.

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

#### **Enfants et Adolescents (âgés de 10 à 17 ans) : Population pédiatrique :**

La quétiapine Xeroquel® n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et



rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique et symptômes extrapyramidaux) et un effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des modifications des tests 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, comprimé à libération immédiate 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 traités par la quétiapine, comprimé à libération immédiate, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez des patients traités pour schizophrénie et manie bipolaire (voir rubrique 4.8).

**Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique :**

[...]

**Symptômes extrapyramidaux :**

[...]

**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 Xeroquel® 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

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, comprimé à libération immédiate ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique et symptômes extrapyramidaux), vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir des implications cliniques différentes pour 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 traités par la quétiapine, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez des patients traités pour schizophrénie et manie bipolaire et dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).

**Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique :**

[...]

**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 :**

[...]

**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 Xeroquel® 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 :**



apparentés, tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients présentant une dépression bipolaire et les patients présentant un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un TDM qui présentent une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un suivi rapproché pendant au moins 2 semaines à partir du début de la somnolence ou jusqu'à amélioration des symptômes ; l'arrêt du traitement peut parfois s'avérer nécessaire.

Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses 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.

#### **Systeme cardiovasculaire :**

Xeroquel® doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. La quétiapine peut induire une hypotension orthostatique, en particulier pendant la période d'adaptation posologique initiale. Dans ce cas, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive. Un schéma d'ajustement plus lent peut être envisagé chez les patients 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. 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 traitement par la quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients présentant une dépression bipolaire et les patients présentant un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un TDM 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.

#### **Systeme cardiovasculaire :**

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

#### **Syndrome d'apnées du sommeil :**

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

#### **Convulsions :**

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

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

#### **Neutropénie sévère :**

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée dans les deux mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. L'expérience après commercialisation a montré que la leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu après arrêt du traitement par la quétiapine. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/L$ . Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que la numération dépasse  $1,5 \times 10^9/L$ ) (voir rubrique 5.1).

#### **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 Xeroquel<sup>®</sup> doit être arrêté et un traitement médical approprié instauré.

#### **Neutropénie sévère et agranulocytose :**

Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée 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 après commercialisation a montré que la leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu après arrêt du traitement par la quétiapine 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 la numération 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 Xeroquel. Une numération leucocytaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) devront être réalisées chez ces patients, particulièrement en l'absence de facteurs prédisposants.

#### **Effets anticholinergiques (muscariniques)**

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, a une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ceci contribue à la survenue d'effets indésirables reflétant les effets anticholinergiques lorsque la quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsque la quétiapine est utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments ayant des effets anti-cholinergiques ou en cas de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un diagnostic

**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 Xeroquel® que s'il estime que les bénéfices de Xeroquel® 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 :**

actuel ou des antécédents de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'obstruction intestinale ou des troubles associés, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé. (Voir rubriques 4.5, 4.8, 5.1 and 4.9).

**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 Xeroquel® que s'il estime que les bénéfices de la quétiapine Xeroquel® 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.

**Risque métabolique :**

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

#### **Risque métabolique :**

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

#### **Allongement de QT :**

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également recommandée lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

#### **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 :**

Xeroquel® n'est pas approuvé dans le traitement des patients atteints de psychose liée à une démence.

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo sur des populations

Etant donné les changements observés sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides au cours des études cliniques, une aggravation du profil de risque métabolique, peut survenir chez les patients (y compris ceux ayant des valeurs initiales normales). Celle-ci devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 4.8).

#### **Allongement de QT :**

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également recommandée lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

#### **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 Xeroquel® n'est pas approuvée dans le traitement des patients atteints de psychose liée à une démence.

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

atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque d'effets indésirables ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. Xeroquel® doit être utilisé 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 Effets indésirables). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie d'inhalation.

#### **Thrombo-embolies veineuses :**

Des cas de thrombo-embolies veineuses (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 Xeroquel®, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

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

#### **Thrombo-embolies veineuses :**

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 Xeroquel®, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.

#### **Pancréatites :**

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

#### **Information supplémentaire :**



#### **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<sup>ème</sup> semaine.

#### **Lactose :**

Les comprimés de Xeroquel® contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome 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 principaux de la quétiapine sur le système nerveux central, Xeroquel® sera utilisé 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 Xeroquel®.

L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur

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<sup>ème</sup> semaine.

#### **Lactose :**

Les comprimés de Xeroquel contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose (maladies héréditaires rares) 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 Xeroquel® sera utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

Une prudence doit être observée chez les patients recevant d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques) (voir rubrique 4.4).

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

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

L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) provoque une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, l'instauration d'un traitement par quétiapine Xeroquel® ne sera possible que si le prescripteur estime que les bénéfices de la quétiapine Xeroquel® l'emportent

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

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

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

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

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

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

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.

sur les risques liés à l'arrêt de l'inducteur enzymatique 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 cimétidine.

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 Xeroquel versus un placebo en association avec Xeroquel 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. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

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

##### Allaitement

Le degré d'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel humain n'est pas connu. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par Xeroquel®.

#### 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.

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

###### *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 Xeroquel 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).

[...]

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine sont : somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, légère asthénie, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique et dyspepsie.

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

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

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

Cf. tableau 1 fourni à part à la fin du présent document

Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicée, 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.

Le traitement par la quétiapine a été associé à de faibles diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose, particulièrement la T<sub>4</sub> totale et la T<sub>4</sub> libre. La réduction de la T<sub>4</sub> totale et de la T<sub>4</sub> libre était maximale dans les 2 à 4 premières semaines de traitement par la quétiapine, sans majoration ultérieure en cas de traitement prolongé. Dans presque tous les cas, l'arrêt du traitement par la

L'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel humain a fait l'objet de publications, toutefois, le degré d'excrétion n'était pas constant entre tous ces rapports. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par la quétiapine.

[...]

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine ( $\geq 10\%$ ) sont : somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, légère asthénie, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique et dyspepsie 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.

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

Les fréquences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau (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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Cf. Tableau 1 fourni à part à la fin du présent document

Des cas d'allongement de l'intervalle du QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicée, 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 Enfants et adolescents (10 à 17 ans)

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.

quétiapine a permis le retour à la normal de la T<sub>4</sub> totale et la T<sub>4</sub> libre, indépendamment de la durée du traitement. De plus faibles diminutions de la T<sub>3</sub> totale et de la r-T<sub>3</sub> ont été observées, mais seulement pour des doses plus élevées. Les concentrations de TBG (*Thyroxin Binding Globulin*) étaient inchangés et en général aucune augmentation réciproque de la TSH n'a été observé. Rien n'indique que la quétiapine induise un hypothyroïdisme cliniquement significatif.

### Enfants et adolescents (10 à 17 ans)

Les effets indésirables décrits précédemment chez les adultes doivent être pris en compte chez les enfants et les adolescents.

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés à une fréquence plus importante chez les patients enfants et adolescents (de 10 à 17 ans) que chez les adultes, ou ceux n'ayant pas été identifiés dans la population adulte.

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

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Augmentation de l'appétit

#### Investigations

Très fréquent : Augmentation de la prolactine<sup>1</sup>, augmentation de la pression sanguine<sup>2</sup>

#### Affections du système nerveux

Très fréquent : Symptômes extrapyramidaux<sup>3</sup>

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Irritabilité<sup>4</sup>

1. Concentration de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/L (>869,56 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin ; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont eu une augmentation de la concentration de prolactine > 100µg/L.
2. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institute of Health - NIH-) ou des augmentations > 20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études à court terme (3 à 6 semaines) contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents.
3. Voir 5.1
4. Note : La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais l'irritabilité pourrait avoir différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

### 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

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

1. Concentration de prolactine (patients < 18 ans) : > 20 µg/L (>869,56 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin ; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont eu une augmentation de la concentration de prolactine > 100 µg/L.
2. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institute of Health - NIH-) ou des augmentations > 20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études à court terme (3 à 6 semaines) contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents.
3. Voir rubrique 5.1 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. 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.

adolescents par comparaison aux adultes. Voir rubrique 5.1.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

#### **4.9. Surdosage**

##### **Symptômes**

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

~~Au cours des études cliniques, une issue fatale a été rapportée à la suite d'un surdosage aigu de 13,6 g et, après commercialisation, avec des doses aussi faibles que 6 g de quétiapine seule. Toutefois, une survie a également été rapportée après surdosage aigu avec des doses allant jusqu'à 30 g. Dans des études de surveillance post-commercialisation, des cas de surdosage en quétiapine seule, ayant entraîné la mort ou un coma ont été rapportés. De plus, les événements suivants consécutifs à un surdosage au cours d'un traitement par quétiapine ont été rapportés : allongement du QT, convulsions, état de mal épileptique, rhabdomyolyse, dépression respiratoire, rétention urinaire, confusion mentale, délire et/ou agitation.~~

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: ~~Système cardiovasculaire~~ 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~~

#### **4.9. Surdosage**

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

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

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

une sédation, une tachycardie et une hypotension.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la quétiapine. En cas de symptômes sévères, 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. 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.

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

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 remplissage vasculaire et/ou agents sympathomimétiques. L'adrénaline et la dopamine devront être évitées car une stimulation bêta peut aggraver une hypotension induite par un blocage des récepteurs alpha par la quétiapine.

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