RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QUETAP 200 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Quetiapine……...……..….200 mg
Sous forme de quetiapine fumarate……..….230 mg
Pour un comprimé pelliculé

Excipient(s) à effet notoire : Lactose

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des symptômes de la schizophrénie.
- Traitement des symptômes des manies associées au trouble bipolaire.
- Traitement des épisodes dépressifs majeurs associés au trouble bipolaire.
- La prévention de la récidive dans les troubles bipolaires chez les patients dont l'épisode maniaque, mixte ou dépressif a répondu au traitement par quétiapine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les schémas posologiques différent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que les patients reçoivent une information claire sur la posologie adaptée à leur état.
QUETAP peut être administré avec ou sans nourriture.
Adultes
Pour le traitement de la schizophrénie
Pour le traitement de la schizophrénie, QUETAP doit être administre 2 fois par jour. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement est de : 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4). À partir du 4éme jour, la dose doit être ajustée dans l'intervalle habituellement efficace, c'est-a-dire 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, la dose peut être ajustée entre des posologies de 150 à 750 mg/jour.

Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires
Pour le traitement des épisodes maniaques associés à des troubles bipolaires, QUETAP doit être administré 2 fois par jour. Pendant les 4 premiers jours de traitement, la dose totale journalière sera de 100 mg (Jour 1), 200 mg (Jour 2), 300 mg (Jour 3) et 400 mg (Jour 4). Par incréments successifs de maximum 200 mg/jour, on arrivera à une dose de 800 mg/jour au 6eme jour de traitement.
La dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans un intervalle de 200 à 800 mg/jour. La dose habituellement efficace se situe entre 400 et 800 mg/jour.
Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires QUETAP doit être administré 1 fois par jour au moment du coucher. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement est de : 50 mg (Jour 1), 100 mg (Jour 2), 200 mg (Jour 3) et 300 mg (Jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Lors d'études cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport

au groupe traité avec 300 mg (voir rubrique 5.1). Les patients individuels peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses plus importantes que 300 mg doivent être initiées par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des troubles bipolaires. En ce qui concerne la tolérance du patient individuel, des études cliniques ont montré qu'une reduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée.

Pour la prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires

Pour la prevention de la recurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients qui ont répondu à la quétiapine pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg en 2 prises par jour. Il est important que la dose la plus faible qui soit efficace soit utilisée pour le traitement de maintien.

Personnes âgées

Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques, QUETAP sera utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement plus lentement que chez un sujet plus jeune et la posologie journalière peut être plus basse. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était 30 à 50 % inférieure à celle des patients plus jeunes.

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

4.3. Contre-indications

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que des inhibiteurs de la VIH-protéase, d'antifongiques du type azolé, d'érythromycine, de clarithromycine et de néfazodone, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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

Population pédiatrique

La quétiapine n'est pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables se produisaient à une plus haute fréquence chez les enfants et les adolescents, par comparaison avec des adultes

(augmentation de l'appétit, augmentations de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'était pas vu antérieurement lors d'études chez les adultes a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des changements dans les tests de la fonction thyroïdienne ont également été observés chez les enfants et les adolescents.
De plus, les implications sur la sécurité à long terme du traitement avec la quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. Les implications à long-terme sur le développement cognitif et comportemental ne sont pas connues.

Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents, la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison avec le placebo chez des patients traités pour la schizophrénie, la manie bipolaire et la dépression bipolaire (voir rubrique 4.8).
Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique
La dépression dans les troubles bipolaires est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. Vu que l'amélioration clinique peut ne survenir qu'après plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début de rétablissement.

De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause des facteurs de risque connus pour la maladie traitée.
D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. En outre, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent des lors également être appliquées lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques.
Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une métaanalyse d'études cliniques, contrôlés par placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans.
Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, ou de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.
Lors d'études à court terme contrôlées par placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements lies au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités avec la quétiapine par comparaison avec ceux traités par placebo (3,0% versus 0%, respectivement).
Risque métabolique

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

Symptômes extrapyramidaux

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

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

Dyskinésie tardive

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

Somnolence et sensations vertigineuses

Le traitement par la quétiapine a été associe à de la somnolence et à des symptômes apparentes, tels que la sedation (voir rubrique 4.8). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une depression bipolaire, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'une intensité faible à modérée. Les patients qui présentent de la somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un contact plus fréquent pendant un minimum de 2 semaines à partir du début de la somnolence, ou jusqu'à l'amélioration des symptômes et l'arrêt du traitement pourrait devoir être envisagé.

Hypotension orthostatique

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

La quétiapine sera administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cerebrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. Lorsqu'une hypotension orthostatique se produit, il convient d'envisager une reduction de la dose ou un ajustement plus progressif, particulièrement chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnée du sommeil

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

Convulsions

Dans des études cliniques contrôlées portant sur des patients sous quétiapine ou placebo, aucune différence quant à l'apparition de convulsions n'est apparue. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de

troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence s'impose lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

Syndrome malin des neuroleptiques

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

Neutropénie sévère et agranulocytose

Dans des études cliniques avec la quétiapine, on a rapporté des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 109/l). Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée dans les quelques mois après l'initiation du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien clair avec la dose. Durant l'expérience postérieure à la commercialisation, quelques cas ont été fatals. D'éventuels facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs (WBC) et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, quelques cas se sont produits chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Le traitement par la quétiapine doit être arrêté chez les patients dont le nombre de neutrophiles est < 1,0 x 109/l. Les patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôle (jusqu'a ce que le nombre dépasse 1,5 x 109/l) (voir rubrique 5.1).

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

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

Effets anticholinergiques (muscariniques)

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

Interactions

Voir rubrique 4.5

L'utilisation concomitante de la quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazepine ou la phenytoine, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques lies à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés

au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci soit si nécessaire remplace par un médicament non inducteur (ex. le valproate sodique).

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celleci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée, conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou à un coma, dont quelques cas fatals, ont été rarement rapportées (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Lipides

Des augmentations des taux de triglycerides, de cholesterol LDL et de cholesterol total et une diminution des taux de cholesterol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Ces changements des taux de lipides devront être gérés de manière cliniquement appropriée.

Allongement du QT

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine ne s'accompagnait pas d'un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Lors de la période après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8) et lors de surdosages (voir rubrique 4.9). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est prescrite aux patients souffrant d'affections cardiovasculaires ou avec des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque l'on prescrit de la quétiapine avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou en même temps que des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congenital, en cas de decompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnesiemie (voir rubrique 4.5).

Cardiomyopathie et myocardite

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

Sevrage

On a rapporté des symptômes aigus de sevrage tels qu'insomnies, nausées, maux de tête, diarrhées, vomissements, vertiges et irritabilité après l'arrêt brusque de quétiapine. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 4.8).

Patients âgés souffrant de psychose liée à la démence

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

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés avec placebo sur des populations atteintes de démence, on a constaté que le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé par certains antipsychotiques atypiques. On ne connaît pas le mécanisme responsable de cette augmentation. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques

ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.
Une méta-analyse a signalé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n=710, âge moyen : 83 ans, extrêmes : 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traites par la quétiapine était de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inscrits dans ces études sont décédés de diverses causes qui étaient prévisibles dans cette population.
Dysphagie
De la dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie par aspiration.
Constipation et obstruction intestinale
La constipation représente un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez des patients qui ont un risque plus élevé d'obstruction intestinale, y compris ceux qui reçoivent plusieurs médications concomitantes diminuant la motilité intestinale et/ou ne rapportant pas les symptômes de constipation. Les patients présentant une obstruction intestinale/un ileus doivent être pris en charge au moyen d'une surveillance étroite et de soins urgents.
Thrombo-embolies veineuses
Des cas de thrombo-embolies veineuses ont été rapportés avec des antipsychotiques. Puisque les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques acquis pour les thrombo-embolies veineuses, tous les facteurs de risque pour les thrombo-embolies veineuses doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place.
Pancréatite
Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés dans tous les cas, de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à des pancréatites tels que taux de triglycerides élevés (voir rubrique 4.4), calculs biliaires et consommation d'alcool.
Information supplémentaire
Les données disponibles sur l'association de quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées, un traitement combiné a cependant été bien toléré (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données ont révélé un effet additif à la 3eme semaine.
Lactose
Les comprimés de QUETAP contiennent du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolerance au galactose, de déficience de la lactase Lapp, ou de malabsorption du glucosegalactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Mésusage et abus
Des cas de mésusage et abus ont été rapportés. Il convient d'être prudent lorsqu'on prescrit la quétiapine à des patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogue ou de médicament.

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

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

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

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

Lors d'une étude à doses multiples chez des patients, destinée à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine, administrée avant ou pendant un traitement à la carbamazépine (un inducteur d'enzymes hépatiques connu), la prise concomitante de la carbamazépine augmentait la clairance de la quétiapine de façon significative.
Cette augmentation de la clairance réduisait l'exposition systémique à la quétiapine (mesurée par l'aire sous la courbe (AUC)) jusqu'à 13 % en moyenne de l'exposition lors de l'administration de la quétiapine seule ; néanmoins, chez certains patients un effet plus fort a été observé. Suite à cette interaction, des concentrations plasmatiques plus basses peuvent apparaître, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. L'administration concomitante de quétiapine et de phénytoïne (un autre inducteur enzymatique microsomial) a provoqué une forte augmentation de la clairance de la quétiapine d'environ 450 %.
Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que les changements apportés au traitement par inducteur soient graduels et que celui-ci soit si nécessaire remplacé par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique) (voir rubrique 4.4).
La pharmacocinétique de la quétiapine n'a pas été modifiée de manière significative par l'administration concomitante d'antidépresseurs : l'imipramine (un inhibiteur connu de CYP2D6) ou la fluoxetine (un inhibiteur connu du CYP3A4 et du CYP2D6).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Premier trimestre

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

Troisième trimestre

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

Allaitement

D'après des données très limitées issues de rapports publiés sur l'excretion de la quétiapine dans le lait maternel, l'excretion 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 Quetap doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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

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

En raison de ses effets primaires sur le système nerveux central, la quétiapine est susceptible d'altérer les activités nécessitant de la vigilance. Par conséquent, on déconseillera aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine tant que la sensibilité individuelle du patient n'est pas connue.

4.8. Effets indésirables

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

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

Tableau 1 Effets indésirables associés au traitement avec la quétiapine

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

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémoglobine diminuee[22]	Leucopenie[1,28], neutrophiles diminues, éosinophiles augmentes[27]	Neutropenie[1], thrombocytopénie, anémie, plaquettes diminuees[13]	Agranulocytose[26]		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)		Réaction anaphylactique[5]	
Affections endocriniennes		Hyperprolactinemie[15], diminution de la T_4 totale[24], diminution de la T4 libre[24], diminution de la T3 totale[24], augmentation de la TSH[24]	Diminution de la T_3 libre[24], hypothyroidie[21]		Secretion d'hormone antidiurétique inappropriée	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Élévation des taux sériques de triglycerides [10,30], élévations du cholesterol total (principalement du cholesterol LDL)[11,30], diminution du cholesterol HDL[17,30], gain ponderal[8,30]	Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'a des valeurs hyperglycemiques[6, 30]	Hyponatremie[19], diabète sucre[1,5], exacerbation d'un diabète préexistant	Syndrome metabolique[29]		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Affections psychiatriques		Rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire[20]		Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lie à l'alimentation		
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse[4,16], somnolence[2, 16], maux de tête, symptômes extrapyramidaux[1,21]	Dysarthrie	Convulsions[1], syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive[1,5], syncope[4,16]			
Affections cardiaques		Tachycardie[4], palpitations[23]	Allongement du QT[1,12, 18] bradycardie[32]			
Affections oculaires		Vision voilée				
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique[4,16]		Thromboembolies veineuses[1]		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnee[23]	Rhinite			
Affections gastrointestinales	Bouche sèche	Constipation dyspepsie, vomissements[25]	Dysphagie[7]	Pancreatite[1], obstruction intestinale/ileus		
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'alanine aminotransferase sérique (ALAT)[3], élévation des taux de gamma-GT[3]	Élévation de l'aspartate aminotransferase sérique (ASAT)[3]	Jaunisse[5], hépatite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Angiodeme[5], syndrome de Stevens-Johnson[5]	Nécrolyse épidermique toxique, erythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques					Rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires			Retention urinaire			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales						Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-ne[31]
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction sexuelle	Priapisme, galactorrhée, gonflement mammaire, trouble menstruel		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes de sevrage (arrêt du traitement)[1,9]	Légère asthénie, oedème périphérique irritabilité, fièvre		Syndrome malin des neuroleptiques[1], hypothermie		
Investigations				Élévation du taux de créatine phosphokinase sanguine[14]		

1. Voir rubrique 4.4.

2. De la somnolence peut apparaitre particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, et disparait généralement avec l'administration continue de quétiapine.
3. Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale a > 3 x ULN à un moment donne) des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des gamma-GT ont été observées chez quelques patients traites par la quétiapine. Ces élévations sont habituellement réversibles lors de la continuation du traitement par la quétiapine.
4. Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha1-adreno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer de l'hypotension orthostatique associée à des vertiges, de la tachycardie et des syncopes chez quelques patients, surtout pendant la période initiale d'ajustement des doses (voir rubrique 4.4).
5. Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables s'est effectue uniquement sur base des données postérieures à la commercialisation.
6. Des taux de glucose sanguin à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) ou des taux de glucose sanguin non à jeun ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1mmol/l), au moins à un moment précis.
7. Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la depression bipolaire.
8. Sur base d'une augmentation > a 7% du poids corporel par rapport à la ligne de base. Survient principalement pendant les premières semaines du traitement chez les adultes.
9. Les symptômes de sevrage suivants ont été observes le plus fréquemment au cours d'études cliniques contrôlées par placebo avec administration en monothérapie en phase aigue, et dont l'objectif était d'évaluer les symptômes d'interruption du traitement : insomnies, nausées, maux de tète, diarrhées, vomissements, vertiges, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminue une semaine après l'arrêt du traitement.
10. Triglycerides ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins à un moment précis. Une augmentation du cholesterol LDL ≥ de 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen par patients qui ont eu cette augmentation était de 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Voir texte ci-dessous.
13. Plaquettes ≤ 100 x 109/l au moins à un moment précis.
14. Sur base des rapports d'effets indésirables notifies dans les études cliniques, l'augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques.
15. Les niveaux de prolactine (patients > 18 ans) : > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes; >30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) chez les femmes, à tout moment.
16. Peut conduire à des chutes.
17. Cholesterol HDL : < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez les hommes ; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez les femmes à tout moment.
18. Incidence des patients qui ont un déplacement de QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont un déplacement cliniquement significatif est similaire entre la quétiapine et le placebo.
19. Déplacement de >132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois.
20. Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportes durant le traitement par la quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).
21. Voir rubrique 5.1.
22. Diminution de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45

mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11% des patients traites par la quétiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment.
23. Ces rapports se sont souvent produits dans le cadre de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.
24. Sur la base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T4 totale, T4 libre, T3 totale et T3 libre sont définis comme < 0,8 x la limite inferieure de la normale (pmol/l), et le changement de la TSH comme > 5 mIU/l à tout moment.
25. Base sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans).
26. D'après un changement des neutrophiles de ≥ 1,5 x 109/l à la sélection à < 0,5 x 109/l à tout moment durant le traitement et base sur des patients avec une neutropénie sévère (< 0,5 x 109/l) et une infection pendant tous les essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 4.4).
27. D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en éosinophiles sont définies comme > 1 x 109 cellules/l à un moment quelconque.
28. D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque après l'initiation dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme ≤ 3 x 109 cellules/l à un moment quelconque.
29. D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine.
30. Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 4.4).
31. Voir rubrique 4.6.
32. Peut se présenter au début ou peu après la mise en place du traitement et être associe à une hypotension et/ou une syncope. La fréquence est basée sur des rapports d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associes dans tous les essais cliniques avec la quétiapine.

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

<u>Population pédiatrique</u>
Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes doivent être considérés chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables qui se produisent à une plus haute fréquence chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte.

Tableau 2 Effets indésirables chez les enfants et adolescents associés au traitement avec la quétiapine qui se produisent à une fréquence plus élevée que chez les adulte, ou non 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), très rare (< 1/10 000).

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

1. Niveaux 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 tout moment. Moins de 1% des patients ont une augmentation du taux de prolactine > 100 µg/l.

2. Base sur les déplacements au-dessus du seuil cliniquement significatif (adapte des critères des Instituts Nationaux de la Sante) ou des augmentations > 20 mmHg pour une pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour une pression sanguine diastolique, à tout moment lors de 2 études aigues (3-6 semaines) contrôlées versus placebo chez les enfants et les adolescents.

3. Note : La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais peut être associée à différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes.

4. Voir rubrique 5.1

Déclaration des effets indésirables suspectes

La déclaration des effets indésirables suspectes après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de la santé de déclarer toute suspicion de réaction indésirable aux autorités compétentes de santé et du CNPV.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

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

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

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

Bien qu'une prevention 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 pratique dans l'heure qui suit la prise. L'administration de charbon actif doit être envisagée.

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antipsychotiques; Code ATC: N05A H04

Mécanisme d'action:
La quétiapine est un antipsychotique atypique. La quétiapine et son métabolite actif chez l'homme, la norquétiapine, présent dans le plasma, se lient à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs. La quétiapine et la norquétiapine ont une affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT2) et ceux de la dopamine D1 et D2. On considère que c'est ce double antagonisme des récepteurs avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT2 par rapport aux récepteurs D2, qui contribue aux propriétés antipsychotiques cliniques et à la faible tendance de Quetap à engendrer des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison aux antipsychotiques typiques. La quétiapine et la norquétiapine n'ont pas d'affinité appréciable pour les récepteurs de la benzodiazepine mais une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et a1-adrénergiques, une affinité modérée pour les récepteurs a2-adrénergiques. La quétiapine a peu ou pas d'affinité pour les récepteurs muscariniques, alors que la norquétiapine a une affinité modérée à grande pour plusieurs récepteurs muscariniques, ce qui peut expliquer les effets anticholinergiques (muscariniques). L'inhibition du NAT et l'action d'agoniste partiel pour les sites 5HT1A peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique de Quetap comme antidépresseur.

Effets pharmacodynamiques:

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

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

Efficacité clinique:

Schizophrénie

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

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

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, Quetap s'est montré supérieur au placebo en efficacité dans la reduction des symptômes maniaques à 3 et 12 semaines dans les 2 essais en monothérapie. Nous ne disposons pas de données dans des études à long terme pour montrer l'efficacité de Quetap dans la prevention des épisodes successifs de manie ou de depression. Les données relatives à l'usage de Quetap en association avec le divalproex ou le lithium dans les épisodes maniaques aigus modérés à sévères à 3 et 6 semaines sont limitées ; ce traitement combiné à cependant été bien toléré. Les données ont montré un effet additif à 3 semaines. Une deuxième étude n'a pas montré d'effet additif à la 6eme semaine.

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

Lors de 4 études cliniques d'une durée de 8 semaines portant sur le traitement de patients atteints d'épisodes dépressifs modérés à sévères dans les troubles bipolaires I ou II, Quetap 300 mg et 600 mg était significativement supérieur au placebo chez les patients traités sur les critères principaux d'efficacité : amélioration moyenne du score MADRS et taux de réponse défini d'au moins 50 % d'amélioration du score total MADRS par rapport à la ligne de base. Aucune différence n'a été observée dans l'amplitude de l'effet entre les patients recevant 300 mg de Quetap et ceux recevant une dose de 600 mg.

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

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

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

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

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

<u>Sécurité clinique</u>

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

Lors d'études à court terme, à doses fixes (50 mg/jour à 800 mg/jour), contrôlées par placebo (portant sur 3 à 8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients traités par la quétiapine était de 0,8 kg pour la dose de 50 mg par jour à 1,4 kg pour la dose à 600 mg par jour (avec une prise plus faible pour la dose à 800 mg par jour), compare à 0,2 kg chez les patients traités par placebo. Le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids ≥ 7% allait de 5,3% pour la dose de 50mg par jour à 15,5% pour la dose de 400 mg par jour (avec une prise plus faible aux doses de 600 et800 mg par jour), comparé à 3,7% pour les patients traites par placebo.

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

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

randomisée, la prise de poids moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur de base de la phase ouverte.

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

Lors de toutes les études cliniques à court terme contrôlées par placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base ≥ 1,5 x 109/l, l'incidence d'au moins un événement d'un changement du nombre de neutrophiles < 1,5 x 109/l était de 1,9 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 1,5% chez les patients traités par placebo. La fréquence des changements à > 0,5-< 1 x 109/l était la même (0,2%) chez les patients traités avec la quétiapine que chez les patients traités par placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées par placebo, ouvertes, comparateur actif) chez les patients ayant un nombre de neutrophiles de base ≥ 1,5 x 109/l, l'incidence d'au moins un événement d'un changement du nombre de neutrophiles < 1,5 x 109/l était de 2,9% et d'un changement du nombre de neutrophiles < 0,5 x 109/l était de 0,21% chez les patients traités par la quétiapine.

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

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

Cataractes/opacités du cristallin
Dans un essai clinique pour évaluer le potentiel cataractogene de Quetap (200- 800 mg / jour) par rapport à la rispéridone (2-8 mg/jour) chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, le pourcentage de patients avec une augmentation du niveau d'opacité du cristallin n'était pas plus élevé dans le groupe Quetap (4%) comparativement à la rispéridone (10%), pour les patients avec au moins 21 mois d'exposition.

Population pédiatrique
Efficacité clinique
L'efficacité et la sécurité de Quetap ont été étudiées dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines pour le traitement de la manie (n= 284 patients originaires des Etats-Unis, âgés de 10 à 17 ans). Approximativement 45% de la population de patients avait un diagnostic additionnel d'ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder). De plus, une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines pour le traitement de la schizophrénie (n= 222 patients âgés de 13 à 17 ans) a été réalisée. Dans ces 2 études, les patients qui présentent un manque de réponse au Quetap ont été exclus. Le traitement par Quetap a été initie à 50 mg le premier jour et au 2eme jour, augmente à une dose de 100 mg/jour ; par la suite, la dose a été titrée à une dose cible (manie 400-600 mg/jour ; schizophrénie 400- 800

mg/jour) en utilisant des paliers de 100 mg/jour, en répartissant la dose totale en 2 ou 3 prises journalières.

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

Lors de l'étude en schizophrénie, la différence moyenne de score total sur l'échelle PANSS par rapport à la ligne de base (actif après déduction du placebo) était de – 8,16 pour Quetap 400 mg/jour et – 9,29 pour Quetap 800 mg/jour. Concernant la proportion de patients atteignant la réponse, définie comme une reduction ≥ 30% par rapport à la ligne de base du score total PANSS, la quétiapine n'a pas montré d'efficacité supérieure par rapport au placebo ni à une faible dose (400 mg/jour) ni à un régime à hautes doses (800 mg/jour). Dans la manie et la schizophrénie, des plus hautes doses résultaient dans des taux de réponse numériquement plus faibles.

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

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

Sécurité clinique

Dans les études pédiatriques à court terme avec la quétiapine décrites ci-dessus, la fréquence de symptômes extrapyramidaux dans le bras actif compare au placebo était de 12,9 % contre 5,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, 3,6 % contre 1,1 % dans l'étude sur la manie bipolaire et 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la depression bipolaire. La fréquence de prise de poids ≥ 7 % dans le bras actif comparé au placebo était de 17 % contre 2,5 % dans les études sur la schizophrénie et la manie bipolaire et 13,7 % contre 6,8 % dans l'étude sur la depression bipolaire. La fréquence d'événements de type suicidaire dans le bras actif comparé au placebo était de 1,4 % contre 1,3 % dans l'étude sur la schizophrénie, 1,0 % contre 0 % dans l'étude sur la manie bipolaire et 1,1 % contre 0 % dans l'étude sur la depression bipolaire. Durant une phase prolongée de suivi thérapeutique de l'étude sur la dépression bipolaire sont survenus deux événements supplémentaires de type suicidaire chez deux patients; l'un de ces patients recevait de la quétiapine à ce moment-là.

Sécurité à long terme

Une extension en mode ouvert des études en phases aigues (open-label) sur une période de 26 semaines (n = 380 patients), avec des doses variables de Quetap de 400-800 mg/jour, a fourni des données de sécurité supplémentaires. Des augmentations de la pression sanguine ont été rapportées chez des enfants et adolescents. De plus, une augmentation de l'appétit, des symptômes extrapyramidaux et des augmentations de la prolactine sérique ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les enfants et adolescents que chez les patients adultes (voir rubriques 4.4 et 4.8). En ce qui concerne la prise de poids, avec un réajustement sur la croissance normale à plus long terme, une augmentation d'au moins 0,5 de la deviation standard par rapport à la référence de l'indice de masse corporelle (IMC) a été utilisée comme

critère de changement cliniquement significatif ; 18,3 % des patients qui ont été traités avec la quétiapine pour une durée d'au moins 26 semaines ont répondu à ce critère.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et moins de 5 % est excrétée sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces après administration de quétiapine marquée. Des études in vitro ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine, réglé par le cytochrome P450. La norquétiapine est principalement formée et éliminée via le CYP3A4.

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

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

Élimination

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrète dans les urines est inferieure à 5%.

Populations particulières

Sexe

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

Personnes âgées

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

Troubles de la fonction rénale

La clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la creatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m2), mais les valeurs individuelles de clairance se situent dans les limites observées chez les sujets normaux.

Troubles de la fonction hépatique

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Différentes études in vitro et in vivo n'ont démontré aucune génotoxicité. Des animaux de laboratoire, lors d'une exposition à un niveau cliniquement significatif ont montré les anomalies suivantes, qui n'ont à ce jour pas encore été confirmées lors des études cliniques prolongées. Chez le rat, on a observé une pigmentation de la thyroïde; chez le singe Cynomolgus, on a constaté une hypertrophie folliculaire de la thyroïde, une diminution des valeurs plasmatiques T3, une diminution de la concentration d'hémoglobine ainsi que du nombre de globules rouges et blancs et chez le chien, une opacité cornéenne ainsi que de la cataracte (Pour les cataractes/opacités du cristallin voir rubrique 5.1).
Dans une étude de toxicité embryofoetale chez les lapins, l'incidence fœtale de courbures du carpe/tarse a été augmentée. Cet effet a eu lieu en présence d'effets maternels manifestes tels que la diminution du gain de poids corporel. Ces effets étaient visibles à des niveaux d'exposition maternelle similaires ou légèrement au-dessus de celles de l'homme à la dose thérapeutique maximale. La pertinence de cette découverte pour l'homme est inconnue.
Dans une étude de fertilité chez le rat, la réduction marginale de la fertilité masculine et pseudogestation, des périodes prolongées de diestrus, un allongement de l'intervalle pré-coïtal et le taux de grossesse réduite ont été vus. Ces effets sont liés à des niveaux de prolactine élevés et ne concernent pas directement l'homme en raison de différences entre les espèces dans le contrôle hormonal de la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Avicel pH101, calcium hydrogène phosphate dihydrate,carboxymethylamidon sodique, Povidone K 30, Stéarate de magnésium, Opadray blanc

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters (ALU/PVC/PVDC opaque)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires PHILADELPHIA PHARMA
Route de Tunis km16 Z.I Sidi Salah BP26
3021 Sakiet Ezzit Sfax Tunisie

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

Médicament autorisé N° :
* Présentation boite de 60 : 935 315 4

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

02/11/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2016

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I)