

MONOGRAPHIE

Pr Abbott-Quetiapine

comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate

à 25 mg, à 100 mg, à 200 mg et à 300 mg de quétiapine
(sous forme de fumarate de quétiapine)

Neuroleptique

BGP Pharma ULC
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
H4S 1Z1

Date de révision :
24 juillet 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 185897

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3

 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3

 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3

 CONTRE-INDICATIONS4

 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS4

 EFFETS INDÉSIRABLES17

 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES34

 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....36

 SURDOSAGE39

 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE40

 ENTREPOSAGE ET STABILITÉ42

 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT42

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....44

 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES44

 ESSAIS CLINIQUES45

 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE48

 TOXICOLOGIE49

 RÉFÉRENCES56

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....59

Pr Abbott-Quetiapine

comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate

à 25 mg, à 100 mg, à 200 mg et à 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine)

Neuroleptique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 25 mg, à 100 mg, à 200 mg et à 300 mg	Le comprimé contient les excipients suivants : phosphate dibasique de calcium dihydrate, dioxyde de silice colloïdal, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone (K -30), eau purifiée et glycolate d'amidon sodique. L'enrobage du comprimé contient : hydroxypropylméthylcellulose 2910, polyéthylène glycol 400, eau purifiée, oxyde de fer rouge (comprimés à 25 mg), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg et à 100 mg).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

Schizophrénie

Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine) est indiqué dans le traitement des symptômes de la schizophrénie. L'efficacité neuroleptique du fumarate de quétiapine a été établie lors d'essais contrôlés de courte durée (6 semaines), menés auprès de patients hospitalisés (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). L'efficacité à long terme du fumarate de quétiapine, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée lors d'essais contrôlés menés auprès de patients présentant des symptômes de schizophrénie.

Trouble bipolaire

Abbott-Quetiapine est indiqué en monothérapie dans :

- la prise en charge des épisodes maniaques aigus, associés au trouble bipolaire;
- la prise en charge des épisodes dépressifs aigus associés aux troubles bipolaires I et II.

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement de la manie bipolaire a été établie lors de deux essais cliniques de 12 semaines, menés chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine administré à long terme ou en prophylaxie dans le traitement de la manie bipolaire n'ont pas été évaluées.

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement de la dépression bipolaire a été établie lors de quatre essais cliniques de 8 semaines, menés chez des patients atteints d'un trouble bipolaire I ou II (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (> 65 ans) : Abbott-Quetiapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et Populations particulières).

Enfants (< 18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité d'Abbott-Quetiapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Régulation de la température corporelle : Les neuroleptiques (y compris Abbott-Quetiapine [fumarate de quétiapine]) ont été associés à une perturbation de la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle centrale. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Abbott-Quetiapine à des patients pouvant être exposés à des situations qui peuvent entraîner une élévation de la température corporelle centrale, telles que l'activité physique vigoureuse, l'exposition à une chaleur extrême, la prise concomitante de médicaments exerçant un effet anticholinergique ou la déshydratation (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, Autres effets indésirables, Pyrexie).

Symptômes aigus de sevrage (arrêt du traitement) : Des symptômes aigus de sevrage, tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées, la diarrhée, les vomissements, les étourdissements et l'irritabilité ont été signalés après l'arrêt brusque du traitement par un neuroleptique, y compris la quétiapine. On recommande le retrait graduel du médicament sur une période d'au moins une à deux semaines. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir PARTIE II : TOXICOLOGIE pour connaître les données chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension et syncope : Comme les autres médicaments exerçant un fort pouvoir de blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques, la quétiapine peut provoquer l'hypotension orthostatique, la tachycardie, des étourdissements et parfois une syncope, particulièrement pendant la période initiale d'adaptation posologique. Ces troubles peuvent provoquer des chutes (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas de syncope ont été signalés chez 1 % (35/4083) des patients sous fumarate de quétiapine, comparativement à 0,3 % (3/1006) des patients sous placebo et 0,4 % (2/527) de ceux du groupe témoin sous médicaments actifs. On peut réduire le risque d'hypotension et de syncope en adaptant la dose de façon plus graduelle jusqu'à l'atteinte de la dose cible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Abbott-Quetiapine doit être administré avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie connue (p. ex., antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), une maladie vasculaire cérébrale ou d'autres affections les prédisposant à l'hypotension (p. ex., déshydratation, hypovolémie et traitement antihypertenseur) (voir SURDOSAGE).

Allongement de l'intervalle QT : Lors des essais cliniques, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT absolu. Toutefois, l'effet sur l'intervalle QT n'a pas été systématiquement évalué dans une étude approfondie à ce sujet. Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'allongement de l'intervalle QT avec des doses thérapeutiques chez des patients atteints de maladies concomitantes et chez des patients prenant des médicaments connus pour causer un déséquilibre électrolytique ou un allongement de l'intervalle

QT, ainsi qu'avec des surdoses (voir SURDOSAGE). Tout comme avec les autres neuroleptiques, la prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou qui présentent des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est aussi de mise lorsque la quétiapine est prescrite en concomitance avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT ou avec des neuroleptiques, surtout chez les patients qui présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, soit les patients âgés, les patients atteints du syndrome du QT long congénital, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Cardiopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été signalés en lien avec la prise de quétiapine au cours d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation. Même si ces cas étaient liés sur le plan temporel à la prise de quétiapine, aucun lien de causalité n'a été établi. Le traitement devrait être réévalué lorsqu'on soupçonne une cardiomyopathie ou une myocardite.

Système endocrinien et métabolisme

Aggravation de plus d'un paramètre métabolique (notamment élévation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyperglycémie et gain pondéral) : Chez certains patients, on a observé une aggravation de plus d'un paramètre métabolique parmi le poids, la glycémie et la lipidémie lors des essais cliniques. Les modifications de ces paramètres doivent être prises en charge selon les besoins cliniques.

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides : Lors d'essais cliniques, des cas très fréquents ($\geq 10\%$) d'augmentations des taux sériques de triglycérides ($\geq 2,258$ mmol/L à une occasion au moins) et de cholestérol total (surtout de cholestérol LDL) ($\geq 6,2064$ mmol/L à une occasion au moins) et de baisses du cholestérol HDL ($< 1,025$ mmol/L chez les hommes; $< 1,282$ mmol/L chez les femmes, à n'importe quel moment) ont été notés au cours du traitement par la quétiapine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les changements lipidiques doivent être pris en charge selon les besoins cliniques.

Lors d'essais de courte durée contrôlés par placebo, portant sur le traitement de la schizophrénie, les patients sous fumarate de quétiapine ont présenté des augmentations moyennes des taux initiaux de cholestérol et de triglycérides de 11 % et de 17 %, respectivement, comparativement à des baisses moyennes de ces taux chez les patients traités par placebo. Le taux de cholestérol LDL n'a pas été mesuré pendant ces essais.

Lors d'essais de courte durée contrôlés par placebo, portant sur la dépression bipolaire, les patients sous fumarate de quétiapine ont présenté des baisses de 0,7 % du taux initial moyen de cholestérol et des augmentations de 12 % du taux initial moyen de triglycérides, comparativement à des baisses de 1,8 % du taux moyen de cholestérol et des hausses de 2 % du taux moyen de triglycérides chez les patients sous placebo.

Hyperglycémie : Comme avec certains autres neuroleptiques, on a signalé de rares cas ($\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation du diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels) pendant le traitement par la quétiapine après sa commercialisation, parfois chez des patients sans antécédent connu d'hyperglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Lors d'essais cliniques portant sur la quétiapine, on a observé des élévations de la glycémie, de l'hyperglycémie ainsi que quelques cas de diabète (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques).

L'établissement du lien entre l'administration d'un neuroleptique atypique et les anomalies de la glycémie est complexe en raison de la possibilité d'un risque plus élevé de diabète sucré chez les patients souffrant de schizophrénie et de l'augmentation de l'incidence du diabète sucré dans la population générale. Étant donné ces facteurs de confusion, le lien entre l'administration d'un neuroleptique atypique et les effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, les études épidémiologiques laissent croire qu'il y aurait un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie apparaissant au cours du traitement chez les patients recevant des neuroleptiques atypiques. On ne dispose pas d'estimations précises du risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients traités par neuroleptique atypique.

Les patients devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Il faut surveiller les symptômes d'hyperglycémie, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse, chez les patients recevant un neuroleptique atypique. On devrait mesurer la glycémie à jeun chez les patients qui manifestent des symptômes d'hyperglycémie pendant un traitement par un neuroleptique atypique. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résorbée à l'arrêt de l'administration du neuroleptique atypique; toutefois, certains patients ont dû continuer de suivre un traitement antidiabétique malgré l'abandon de l'agent soupçonné. Lorsque le traitement est instauré chez des patients atteints de diabète sucré avéré, il faut faire un suivi de la glycémie à intervalles réguliers afin de déceler tout déséquilibre.

Gain pondéral : Lors d'essais cliniques contrôlés (d'une durée allant jusqu'à six semaines) menés chez des patients schizophrènes, la prise de poids moyenne a été d'environ 2,3 kg contre 0,1 kg chez les patients recevant un placebo (n = 427). Lors des essais ouverts de prolongation portant sur l'administration en monothérapie de fumarate de quétiapine, le gain pondéral moyen était de 1,58 kg (n = 170) après 9 à 13 semaines. Après 53 à 78 semaines de traitement, le gain pondéral moyen était de 1,98 kg (n = 137). Ces données proviennent d'essais ouverts et non contrôlés; la pertinence de ces observations sur la pratique clinique est inconnue. Au fil du temps, la variation pondérale semble indépendante de la dose de quétiapine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo (d'une durée allant jusqu'à 12 semaines) portant sur le traitement aigu de la manie bipolaire, le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine a été de 1,8 kg comparativement à une perte de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients sous placebo. Chez les patients qui ont mené à terme le traitement d'une durée

de 12 semaines, le gain pondéral moyen associé à la prise du fumarate de quétiapine a été de 2,8 kg.

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo (d'une durée allant jusqu'à 8 semaines) portant sur le traitement aigu de la dépression bipolaire, le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine a été de 1,15 kg comparativement à un gain pondéral moyen de 0,1 kg chez les patients sous placebo. Durant le traitement d'entretien, les patients sous fumarate de quétiapine à 300 mg ou un placebo ont perdu en moyenne 0,1 kg et 0,6 kg, respectivement, alors que les patients sous fumarate de quétiapine à 600 mg ont pris en moyenne 0,8 kg. Chez les patients qui ont achevé 40 et 54 semaines sous traitement d'entretien, on a observé une faible perte de poids dans les groupes sous fumarate de quétiapine à 300 mg (-0,2 kg) et placebo (-0,8 kg) alors que les patients du groupe sous fumarate de quétiapine à 600 mg ont pris en moyenne 1,2 kg (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement aigu, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral ≥ 7 % par rapport aux données initiales) chez 9,6 % des patients sous quétiapine, comparativement à 3,8 % des patients sous placebo. Chez l'adulte, la prise de poids survient surtout au cours des premières semaines de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut mesurer le poids des patients au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite.

Hyperprolactinémie : Au cours des essais cliniques sur la quétiapine, on a observé une augmentation du taux de prolactine chez 3,6 % (158/4416) des patients traités par la quétiapine comparativement à 2,6 % (51/1968) des patients sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des augmentations du taux de prolactine ont été observées lors des essais de ce médicament sur des rats. L'administration de fumarate de quétiapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez le rat, phénomène couramment observé lors de l'administration de composés qui stimulent la libération de prolactine. Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains en ce qui a trait à la prolactine, la portée clinique de cette observation demeure incertaine. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a mis en évidence une association entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et la tumorigenèse mammaire. D'après les expériences effectuées *in vitro* sur des cultures tissulaires, un tiers environ des cancers du sein chez l'humain dépendent de la prolactine, ce qui pourrait être un facteur d'importance si l'on envisage de prescrire ce type de médicaments à une personne ayant des antécédents de cancer du sein.

Les manifestations possibles associées aux taux élevés de prolactine sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie. Lorsqu'elle est associée à l'hypogonadisme, l'hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes. Lors d'un essai clinique où de nombreuses doses fixes ont été administrées à des patients schizophrènes, on n'a observé aucune différence à la fin de l'étude entre les taux de prolactine des patients sous placebo et ceux des patients sous fumarate de quétiapine, à toutes les doses recommandées.

Hypothyroïdie : Les essais cliniques sur le traitement de la schizophrénie ont montré que le fumarate de quétiapine est associé à une baisse, liée à la dose, du taux de thyroxine (T₄) libre et totale. En moyenne, le fumarate de quétiapine a été associé à une baisse moyenne de 20 % du taux de T₄ (libre et totale). Quarante-deux pour cent des patients traités par le fumarate de quétiapine ont présenté une baisse d'au moins 30 % du taux de T₄ totale et 7 %, une baisse d'au moins 50 %. La baisse maximale du taux de T₄ est survenue généralement au cours des deux à quatre premières semaines de traitement par le fumarate de quétiapine. Ces baisses ont été maintenues sans adaptation ni évolution au cours du traitement prolongé. Les baisses de T₄ n'ont pas été associées à des modifications systématiques de la TSH (thyrotropine) ni à des signes ou symptômes cliniques d'hypothyroïdie. Environ 0,4 % (12/2595) des patients traités par le fumarate de quétiapine (résultats regroupés des essais menés chez des patients schizophrènes et des patients atteints de manie bipolaire) ont présenté des élévations persistantes de TSH et 0,25 % des patients ont suivi une hormonothérapie thyroïdienne substitutive (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil digestif

Effet antiémétique : La quétiapine peut avoir un effet antiémétique compatible avec ses effets antidopaminergiques. Cet effet pourrait masquer des signes de toxicité associés au surdosage par d'autres médicaments ou des symptômes d'autres maladies, telles que tumeur cérébrale ou occlusion intestinale.

Dysphagie et pneumonie d'aspiration : Des cas de dysphagie et d'aspiration ont été signalés lors de la prise de quétiapine. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie avec la pneumonie d'aspiration, Abbott-Quetiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et EFFETS INDÉSIRABLES).

Constipation et occlusion intestinale : La constipation constitue un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été rapportés avec la quétiapine. Ces cas comprennent des rapports de décès chez des patients présentant un risque accru d'occlusion intestinale, y compris les patients qui reçoivent en concomitance plusieurs médicaments qui diminuent la motilité intestinale et/ou les patients qui ne signalent pas les symptômes de constipation (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Les patients qui présentent une obstruction gastro-intestinale avérée ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténoses) ou toute maladie ou état pathologique qui altère le transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type) peuvent également présenter un risque accru d'occlusion intestinale.

Appareil génito-urinaire

Priapisme : De rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients prenant des neuroleptiques, tels que le fumarate de quétiapine. Comme dans le cas des autres médicaments psychotropes, cet effet secondaire n'a pas semblé proportionnel à la dose et n'a pas été lié à la durée du traitement.

Système hématopoïétique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Durant les essais cliniques et après la commercialisation du produit, des manifestations de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose (neutropénie grave s'accompagnant d'une infection) pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris le fumarate de quétiapine, ont été rapportées. Il est recommandé de faire une formule sanguine complète avant l'instauration d'un traitement par Abbott-Quetiapine, puis périodiquement tout au long du traitement.

Des cas peu fréquents de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) ont été signalés lors d'essais cliniques portant sur la quétiapine en monothérapie. La plupart des cas de neutropénie grave se sont produits au cours des deux mois suivant le début du traitement par la quétiapine. Il n'y avait pas de relation apparente avec la dose. La neutropénie doit être envisagée chez les patients qui présentent une infection, particulièrement en l'absence de facteurs de prédisposition évidents, ou chez les patients qui souffrent d'une fièvre inexplicée, et doit être prise en charge comme la situation clinique l'exige. De rares cas d'agranulocytose ont été observés parmi l'ensemble des patients traités par la quétiapine au cours des essais cliniques ainsi qu'après la commercialisation du produit (y compris des cas mortels). Des cas d'agranulocytose ont également été observés chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque préexistants. Des cas d'agranulocytose ont été signalés également lors de la prise d'autres agents de la même classe (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Les facteurs de risque possibles de leucopénie et/ou de neutropénie sont les suivants : faible leucocytose préexistante et antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients qui présentent ces facteurs, il faut faire des vérifications fréquentes de la formule sanguine complète au cours des premiers mois de traitement et arrêter l'administration d'Abbott-Quetiapine au premier signe de déclin de la numération leucocytaire en l'absence d'autres facteurs causals. Il faut surveiller de près les patients atteints de neutropénie afin de repérer la présence de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection et les traiter rapidement le cas échéant. Il faut cesser le traitement par Abbott-Quetiapine chez les patients atteints de neutropénie grave (numération absolue des neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) et surveiller leur numération leucocytaire jusqu'à son rétablissement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques et Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Thromboembolie veineuse : Des rapports de cas et/ou des études d'observation ont fait état de cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, avec des antipsychotiques, dont le fumarate de quétiapine. Lorsqu'on prescrit Abbott-Quetiapine, il faut repérer tous les facteurs de risque potentiels de TEV et prendre des mesures préventives.

Foie/pancréas

Insuffisance hépatique : On a observé une diminution de la clairance du fumarate de quétiapine en présence d'insuffisance hépatique légère (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). En cas d'insuffisance hépatique légère, il faut commencer le traitement par une dose de 25 mg/jour. Ensuite, on peut augmenter

la dose par paliers de 25 ou de 50 mg/jour jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. Chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave, on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique, quelle que soit la dose de fumarate de quétiapine. Toutefois, si le médecin juge qu'un traitement par le fumarate de quétiapine est nécessaire, le médicament doit être administré avec grande prudence en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Élévations des transaminases : Au cours des essais cliniques menés avant la commercialisation du produit, le traitement par le fumarate de quétiapine a été associé à une élévation des taux de transaminases hépatiques, plus particulièrement de l'ALT. Selon la base de données des essais cliniques sur le fumarate de quétiapine, menés chez 1 892 patients schizophrènes dont les taux initiaux d'ALT étaient < 60 UI/L, 5,3 % (101/1 892), des patients ont présenté, au cours du traitement, des taux d'ALT > 120 UI/L, 1,5 % (29/1 892), des taux > 200 UI/L et 0,2 % (3/1 892), des taux > 400 UI/L. Aucun patient n'a présenté des taux > 800 UI/L. Aucun des patients sous fumarate de quétiapine présentant des taux élevés de transaminases n'a manifesté de symptômes cliniques associés à l'insuffisance hépatique. La plupart des élévations des taux de transaminases ont été observées au cours des deux premiers mois de traitement. Dans la plupart des cas, ces élévations ont été transitoires (80 %) malgré le maintien du traitement par le fumarate de quétiapine. Sur les 101 patients sous fumarate de quétiapine ayant présenté des taux enzymatiques > 120 UI/L, 40 ont abandonné le traitement alors que leurs taux d'ALT étaient toujours élevés. Chez 114 patients traités par le fumarate de quétiapine dont les taux initiaux d'ALT étaient > 90 UI/L, un seul a présenté des taux > 400 UI/L.

Lors d'essais portant sur le traitement des troubles bipolaires, environ 1 % des patients, sous fumarate de quétiapine et sous placebo, ont présenté une élévation des transaminases de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Abbott-Quetiapine à des patients présentant des troubles hépatiques préexistants, à ceux qui prennent des médicaments associés à l'hépatotoxicité ou en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'insuffisance hépatique au cours du traitement.

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont également été signalés très rarement après la commercialisation du produit. De rares cas d'hépatite ont été signalés dans les études cliniques. Des rapports de cas rares d'hépatite (avec ou sans ictère), chez les patients ayant ou non des antécédents, ont été reçus après la commercialisation. De très rares cas de stéatose hépatique, de lésions cholestatiques ou de lésions hépatiques mixtes ont également été signalés après la commercialisation.

Chez les patients présentant une anomalie connue ou soupçonnée de la fonction hépatique avant l'amorce du traitement par Abbott-Quetiapine, il est recommandé d'effectuer une évaluation clinique standard, incluant la mesure des taux de transaminases. La réévaluation clinique des taux de transaminases à intervalles réguliers est recommandée chez ces patients, de même que

chez ceux qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs de l'apparition d'un trouble hépatique pendant le traitement par la quétiapine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques).

Pancréatite : Des cas de pancréatite ont été signalés lors des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les rapports postcommercialisation, de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus pour être associés à la pancréatite, comme une augmentation des triglycérides (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme), les calculs biliaires et la consommation d'alcool. Par ailleurs, les cas n'étaient pas tous accompagnés de facteurs de confusion.

Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le syndrome malin des neuroleptiques est caractérisé par un ensemble de symptômes, dont l'issue pourrait être fatale, et a été associé à la prise de neuroleptiques, y compris la quétiapine.

Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental ainsi que des signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). Les autres signes peuvent inclure une élévation du taux de créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et l'insuffisance rénale aiguë.

Pour poser un diagnostic, il importe de repérer les cas où le tableau clinique inclut une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale, etc.) et des signes ou des symptômes extrapyramidaux non traités ou traités de façon inappropriée. Parmi les autres considérations importantes du diagnostic différentiel, citons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre l'arrêt immédiat du traitement par neuroleptique, y compris la quétiapine, ainsi que l'abandon de tout autre médicament non essentiel au traitement concomitant, un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale étroite, de même que la prise en charge de tous les problèmes médicaux graves concomitants pour lesquels il existe un traitement particulier. Il n'existe aucun consensus général quant à une pharmacothérapie particulière du SMN non compliqué.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage de reprendre le traitement par un neuroleptique chez un patient ayant présenté un SMN. Le patient doit alors être surveillé étroitement, puisque des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

Dyskinésie tardive (DT) et symptômes extrapyramidaux (SEP) : La dyskinésie tardive, un syndrome qui se manifeste par des mouvements dyskinétiques involontaires pouvant être irréversibles, peut se développer chez les patients qui prennent des neuroleptiques, y compris la quétiapine. Bien que la prévalence de ce syndrome semble plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes âgées, il est impossible de se fier aux estimations pour déterminer quels patients risquent de souffrir d'une DT.

Lors d'essais contrôlés par placebo, portant sur l'administration de la quétiapine en présence de schizophrénie ou de manie bipolaire, la fréquence des SEP était comparable à celle observée sous placebo, et ce, pour toute la gamme posologique thérapeutique recommandée. On a émis l'hypothèse que les médicaments entraînant moins de SEP seraient associés à un risque moindre de DT. Cela permet de croire que le risque de DT serait moindre avec la quétiapine qu'avec les neuroleptiques standards, en présence de schizophrénie et de manie bipolaire. Lors d'essais de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la dépression bipolaire, la fréquence des SEP était plus élevée dans le groupe sous quétiapine que dans le groupe sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On estime que le risque de DT et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent proportionnellement à la durée du traitement et à la dose cumulative totale des neuroleptiques administrés à un patient. Toutefois, le syndrome peut se manifester, quoique bien plus rarement, après l'administration de faibles doses pendant une courte durée de traitement.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pour les cas établis de DT, bien que le syndrome puisse s'atténuer partiellement ou même disparaître à l'arrêt du traitement neuroleptique. En soi, le traitement par le neuroleptique peut supprimer, en tout ou en partie, les signes et les symptômes du syndrome et, par conséquent, masquer le processus pathologique sous-jacent. L'effet de cette suppression des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome demeure inconnu.

À la lumière de ces observations, Abbott-Quetiapine doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Le traitement neuroleptique de longue durée doit en général être réservé aux patients qui semblent souffrir d'une maladie chronique répondant aux neuroleptiques, et pour lesquels d'autres traitements, aussi efficaces, mais pouvant être moins délétères, ne sont pas accessibles ou appropriés. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé, on doit rechercher la dose la plus faible et la durée la plus courte de traitement produisant une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers.

En cas de signes et de symptômes de DT chez un patient recevant Abbott-Quetiapine, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement. Il est possible que certains patients doivent prendre le fumarate de quétiapine, malgré la présence de ce syndrome. Les symptômes de DT peuvent s'aggraver ou même apparaître après l'arrêt du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Convulsions : Lors d'essais cliniques contrôlés, on n'a observé aucune différence quant à la fréquence des crises convulsives chez les patients schizophrènes recevant du fumarate de quétiapine ou un placebo (fréquence de 0,4 % ou 3 épisodes par 100 années-patients dans le groupe sous quétiapine, contre 0,5 % ou 6,9 épisodes par 100 années-patients dans le groupe sous placebo). Cependant, comme dans le cas des autres neuroleptiques, la prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques ou présentant des affections associées à un faible seuil convulsif (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice : La somnolence a été l'un des effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les patients traités par la quétiapine, en particulier au cours de la période d'adaptation posologique. La quétiapine pouvant avoir des effets sédatifs et altérer les habiletés motrices, il faut donc recommander aux patients d'être particulièrement prudents avant d'entreprendre des activités exigeant une grande vigilance comme conduire un véhicule ou utiliser des machines dangereuses, tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains de l'absence d'effets du traitement par Abbott-Quetiapine à cet égard. La somnolence peut provoquer des chutes.

Yeux

Cataractes : L'apparition de cataractes a été observée en association avec le traitement par la quétiapine dans des essais prolongés menés chez des chiens recevant quatre fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Des modifications au niveau du cristallin ont également été observées chez les patients suivant un traitement de longue durée par le fumarate de quétiapine, sans qu'il ait toutefois été possible d'établir un lien de causalité avec le fumarate de quétiapine. La possibilité de modifications du cristallin lors de l'utilisation prolongée du fumarate de quétiapine chez l'humain ne peut être exclue pour l'instant. On recommande de mener des examens ophtalmologiques (p. ex., examen avec lampe à fente) avant ou peu après l'amorce du traitement par Abbott-Quetiapine, puis tous les 6 mois par la suite. Si l'on observe, sur le plan clinique, des modifications significatives du cristallin associées à Abbott-Quetiapine, il faut envisager l'arrêt du traitement.

Troubles psychiatriques

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique : Les épisodes dépressifs sont associés à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (manifestations liées au suicide). Ce risque persiste jusqu'à une rémission significative de la dépression. Comme leur état ne s'améliorera peut-être pas au cours des premières semaines du traitement ou même au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades du rétablissement. En plus des épisodes dépressifs liés au trouble bipolaire, la dépression peut apparaître en concomitance avec la schizophrénie.

La schizophrénie et les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire peuvent également être associés à un risque accru de manifestations liées au suicide. Les patients à risque élevé doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une prise en charge clinique appropriée en plus de leur traitement pharmacologique.

Les patients ayant des antécédents de manifestations liées au suicide présentent aussi un risque accru d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide; il faut donc les suivre de près pendant le traitement.

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'administration de fumarate de quétiapine en présence de dépression bipolaire, la fréquence d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires apparaissant durant le traitement, telle que mesurée par le Columbia

Analysis of Suicidal Behaviour, a été de 1,5 % chez les patients sous fumarate de quétiapine et de 2,0 % chez ceux sous placebo.

Reins

Les seules données sur l'utilisation de fumarate de quétiapine chez des insuffisants rénaux proviennent d'une étude portant sur l'administration d'une seule faible dose (subclinique) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Abbott-Quetiapine doit donc être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale certaine, en particulier au cours de la période d'adaptation posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes : Il faut recommander aux patientes de prévenir leur médecin traitant si elles deviennent enceintes ou prévoient le devenir pendant le traitement par Abbott-Quetiapine. L'innocuité et l'efficacité de la quétiapine pendant la grossesse n'ont pas été établies. À la suite de certaines grossesses pendant lesquelles la quétiapine avait été utilisée, des symptômes de sevrage néonataux ont été signalés. Par conséquent, Abbott-Quetiapine ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

Nouveau-nés : Les nouveau-nés qui sont exposés à des neuroleptiques, y compris au fumarate de quétiapine, pendant le troisième trimestre de la grossesse sont à risque de présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation chez ces nouveau-nés. Ces complications étaient de gravité variable; dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont eu besoin d'un soutien prolongé à l'unité des soins intensifs et d'une hospitalisation prolongée.

Abbott-Quetiapine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent considérablement sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes allaitantes : Des rapports de cas signalant que la quétiapine est excrétée dans le lait humain ont été publiés, mais le degré d'excrétion n'était pas constant. Par conséquent, les femmes qui allaitent doivent être informées qu'il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par la quétiapine.

Enfants (< 18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans ce groupe d'âge.

Un gain pondéral a été observé chez les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Indépendamment de tout effet particulier d'un médicament, le gain pondéral peut être associé à des variations défavorables d'autres paramètres métaboliques (p. ex., métabolisme du glucose et des lipides). Un poids et un état métabolique anormaux durant l'enfance

peuvent avoir des effets néfastes sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain pondéral et les effets indésirables observés sur les autres paramètres métaboliques associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Une hausse de la tension artérielle (non observée chez les adultes) survient plus fréquemment chez les patients de moins de 18 ans traités par la quétiapine que chez ceux sous placebo. De plus, l'augmentation de l'appétit, la hausse du taux sérique de prolactine, les vomissements, la rhinite et la syncope faisaient partie de catégories de fréquence plus élevées chez les patients de moins de 18 ans traités par la quétiapine que chez les adultes. En effet, l'augmentation de l'appétit, la hausse du taux sérique de prolactine et les vomissements étaient très fréquents chez les enfants et les adolescents, et fréquents chez les adultes. La rhinite et la syncope étaient fréquentes chez les enfants et les adolescents, alors qu'elles étaient peu fréquentes chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants et les adolescents).

Les données sur l'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental, n'ont pas été évaluées de manière systématique chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de maladies connexes, et ayant reçu du fumarate de quétiapine dans le cadre d'essais cliniques était limité (n = 38). Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. De plus, la prudence est de mise lors de l'administration d'Abbott-Quetiapine chez les patients âgés, cette population souffrant davantage de troubles associés au foie, aux reins, à l'appareil cardiovasculaire et au système nerveux central et recevant plus souvent des médicaments concomitants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients âgés atteints de démence

Mortalité globale : Une méta-analyse portant sur 13 essais contrôlés utilisant divers neuroleptiques atypiques a révélé que les patients âgés atteints de démence qui sont traités par ce type d'agents présentent un taux de mortalité plus élevé que les patients sous placebo. Lors de deux essais contrôlés par placebo au cours desquels on a administré la quétiapine par voie orale à cette population de patients, on a observé une incidence de décès de 5,5 % chez les patients sous quétiapine, comparativement à une incidence de 3,2 % chez les patients sous placebo. Abbott-Quetiapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Troubles cérébrovasculaires : Un risque accru d'événements cérébrovasculaires a été observé dans la population de patients atteints de démence prenant certains neuroleptiques atypiques. Le mécanisme de ce risque accru est inconnu. Les données sur la quétiapine sont insuffisantes pour déterminer s'il y a accroissement du risque d'événements cérébrovasculaires associés à la quétiapine. On ne peut exclure toutefois un risque accru. Abbott-Quetiapine n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Maladie vasculaire : Abbott-Quetiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque ou des antécédents d'AVC.

Dysphagie : La prise de neuroleptiques a été associée à un trouble de déglutition et de la motilité œsophagienne. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout en présence de maladie d'Alzheimer à un stade avancé. La prudence est de mise lorsqu'on administre Abbott-Quetiapine ou un autre neuroleptique à des patients présentant un risque de pneumonie par aspiration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables indiqués représente le pourcentage de personnes ayant manifesté, au moins à une occasion, un effet indésirable, apparu au cours du traitement, s'inscrivant dans les catégories énumérées ci-dessous. Un effet indésirable était considéré comme un effet apparu au cours du traitement lorsqu'il se manifestait pour la première fois au cours du traitement ou qu'il s'aggravait pendant le traitement, après l'évaluation initiale.

Aperçu des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés à l'emploi de la quetiapine dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit ($\geq 10\%$) sont les suivants : somnolence, étourdissements, xérostomie, symptômes de sevrage (arrêt du traitement), hausse des taux sériques de triglycérides, hausse du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL), baisse du cholestérol HDL, gain pondéral, baisse de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Le prescripteur doit réaliser que les chiffres présentés dans les tableaux ne peuvent être utilisés pour prédire la fréquence des effets indésirables dans la pratique médicale courante, car les caractéristiques et autres facteurs relatifs au patient diffèrent de ceux des patients ayant participé aux essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent être comparées aux chiffres obtenus dans d'autres recherches cliniques portant sur différents usages et traitements, qui sont menées par d'autres investigateurs. Les chiffres cités fournissent cependant au médecin prescripteur une base utile pour évaluer le rôle relatif du médicament et des facteurs non médicamenteux sur la fréquence des effets indésirables dans les populations étudiées.

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

Essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo

Schizophrénie : Dans l'ensemble, 3,9 % des patients recevant le fumarate de quetiapine (n = 510) ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 2,9 % des patients recevant le placebo (n = 206). La somnolence, l'effet secondaire ayant le plus souvent contribué à l'abandon du traitement par la quetiapine, a entraîné le retrait de quatre patients du groupe sous

quétiapine et d'aucun patient du groupe sous placebo. L'hypotension orthostatique, l'hypotension et/ou la tachycardie ont été responsables du retrait de 1,8 % des patients sous quétiapine contre 0,5 % des patients sous placebo.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire : La fréquence de l'abandon du traitement dicté par des effets indésirables a été similaire chez les patients sous fumarate de quétiapine (5,7 %) et ceux sous placebo (5,1 %).

Dépression bipolaire : La fréquence de l'abandon du traitement dicté par des effets indésirables a été de 13,1 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine et de 6,3 % dans le groupe sous placebo. La sédation, la somnolence et les étourdissements ont été les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe sous fumarate de quétiapine.

Base de données des essais cliniques contrôlés de courte et de longue durée, portant sur la schizophrénie :

Selon une base de données regroupant divers essais cliniques contrôlés, menés avant la commercialisation du produit chez 1 710 patients traités par le fumarate de quétiapine, 5 % des patients ont abandonné leur traitement en raison d'un effet secondaire. La somnolence, l'effet secondaire le plus courant, a contribué à elle seule à l'abandon du traitement par 24 patients sous fumarate de quétiapine, et a été le seul effet secondaire à entraîner le retrait de plus de 1 % des patients. Les complications cardiovasculaires (par ex., hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, étourdissements) ont provoqué 20 % de tous les abandons par les sujets sous quétiapine. Seize patients (0,9 %) recevant la quétiapine ont été retirés en raison d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques. Quatre sujets recevant la quétiapine ont été retirés à cause d'une leucopénie; deux d'entre eux ont présenté, au cours de l'essai, au moins une baisse significative sur le plan clinique des taux de polynucléaires neutrophiles. Deux autres patients recevant la quétiapine ont été retirés de l'essai en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soupçonné.

Effets indésirables fréquemment observés lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo

Schizophrénie : Les effets indésirables suivants survenant au cours du traitement, tirés du tableau 1, ont été observés couramment pendant le traitement par le fumarate de quétiapine des épisodes aigus de schizophrénie (fréquence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à celle observée avec le placebo) : somnolence, étourdissements, xérostomie, hypotension orthostatique et élévation du taux d'ALT.

Trouble bipolaire :

Manie bipolaire : Lors des essais portant sur le traitement de la manie bipolaire, les effets indésirables suivants, apparus au cours du traitement, ont été fréquemment observés pendant le traitement aigu par le fumarate de quétiapine (fréquence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à celle observée avec le placebo) : somnolence, xérostomie et gain pondéral.

Dépression bipolaire : Lors des essais portant sur le traitement de la dépression bipolaire, les effets indésirables suivants, apparus au cours du traitement, ont été fréquemment observés

pendant le traitement aigu par le fumarate de quétiapine (fréquence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à celle observée avec le placebo) : xérostomie, somnolence, sédation, étourdissements et constipation.

Fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés par placebo

Certaines parties de la discussion ci-dessous portant sur les critères d'évaluation objectifs ou numériques de l'innocuité sont fondées sur des études menées chez des patients schizophrènes. Ces évaluations n'ont pas été reprises dans les essais menés sur la manie associée au trouble bipolaire. Toutefois, cette information s'applique généralement à la manie bipolaire. Le tableau 1 présente la fréquence, arrondie au point de pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus pendant le traitement des épisodes aigus de schizophrénie (d'une durée allant jusqu'à 6 semaines) chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine (doses de 150 mg/jour ou plus), fréquence ayant été plus importante chez les patients sous fumarate de quétiapine que chez ceux sous placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des sujets traités par le fumarate de quétiapine (dose \geq 150 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de sujets sous fumarate de quétiapine que sous placebo, lors des essais de phase II et III de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur le traitement de la schizophrénie

Appareil ou système et terme COSTART	Pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indésirables*	
	Fumarate de quétiapine (n = 449)	Placebo (n = 202)
Organisme entier		
Céphalées	20	17
Douleurs abdominales	4	1
Dorsalgies	2	1
Fièvre	2	1
Système nerveux		
Somnolence	18	11
Étourdissements	10	4
Appareil digestif		
Constipation	9	5
Xérostomie	7	2
Dyspepsie	6	2
Élévation des taux de gamma-glutamyl-transférase	2	1
Appareil cardiovasculaire		
Hypotension orthostatique	8	2
Tachycardie	7	5
Palpitations	1	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Élévation des taux d'ALT	7	2
Élévation des taux d'AST	4	1
Gain pondéral	2	0

Système endocrinien		
Hypothyroïdie	1	0
Peau et phanères		
Éruption cutanée	4	3
Appareil respiratoire		
Rhinite	3	1
Systèmes hématopoïétique et lymphatique		
Leucopénie	2	0
Organes des sens		
Otalgie	1	0

* Les sujets peuvent avoir présenté plus de un effet indésirable.

Le tableau 2 présente la fréquence, arrondie au pourcentage le plus près, des effets indésirables apparus pendant le traitement des épisodes aigus de dépression bipolaire (d'une durée allant jusqu'à 8 semaines) chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine (doses de 300 ou de 600 mg/jour), fréquence ayant été plus importante chez les patients sous fumarate de quétiapine que chez ceux sous placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des sujets traités par le fumarate de quétiapine (doses de 300 ou de 600 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de sujets sous fumarate de quétiapine que sous placebo, lors d'essais de phase III d'une durée de 8 semaines, contrôlés par placebo et portant sur le traitement de la dépression bipolaire

Appareil ou système et terme MedDra préféré ^a	Pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indésirables*	
	Fumarate de quétiapine (n = 1712)	Placebo (n = 602)
Troubles généralisés		
Fatigue	7	5
Irritabilité	2	1
Asthénie	2	1
Troubles neurologiques		
Somnolence	22	6
Sédation	18	6
Étourdissements	14	6
Akathisie	3	1
Léthargie	3	1
Tremblements	2	1
Paresthésie	2	1
Hypersomnie	2	0
Trouble extrapyramidal	2	1
Dysarthrie	2	0
Syndrome des jambes sans repos	1	0
Dysgueusie	1	0
Troubles gastro-intestinaux		
Xérostomie	29	9

Constipation	8	3
Dyspepsie	4	3
Dysphagie	1	0
Troubles cardiaques		
Palpitations	3	1
Tachycardie	2	0
Hypotension orthostatique	2	1
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'appétit	4	2
Gain pondéral	3	1
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Arthralgie	2	1
Troubles respiratoires		
Congestion nasale	3	1
Toux	2	1
Organe des sens		
Vision trouble	3	1

* Les effets indésirables dont la fréquence était égale ou inférieure à celle qui a été observée dans le groupe placebo ne sont pas compris dans le tableau.

Les pourcentages apparaissant dans le tableau sont arrondis.

^a Les patients ayant présenté plusieurs effets indésirables regroupés sous un seul terme préféré ne sont comptés qu'une seule fois par terme.

Autres effets indésirables

La fréquence des effets indésirables correspond aux taux suivants :

Très fréquents ($\geq 10\%$)

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Rares ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$)

Gain pondéral : Pendant le traitement de courte durée (allant jusqu'à 6 semaines) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, le gain pondéral moyen chez les patients schizophrènes sous fumarate de quétiapine a été de 2,3 kg, par rapport à 0,1 kg chez les patients schizophrènes sous placebo. Lors des essais de prolongation ouverts portant sur le fumarate de quétiapine administré en monothérapie, le gain pondéral moyen a été de 1,58 kg après 9 à 13 semaines, de 0,26 kg après 14 à 26 semaines, de 1,66 kg après 27 à 39 semaines, de -1,53 kg après 40 à 52 semaines et de 1,98 kg après 53 à 78 semaines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme). Lors des essais cliniques (d'une durée allant jusqu'à 12 semaines) contrôlés par placebo sur le traitement aigu de la manie bipolaire, le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine a été de 1,8 kg comparativement à une perte pondérale moyenne de 0,1 kg chez les patients sous placebo. Chez les patients qui ont mené le traitement à terme (12 semaines), le gain pondéral moyen associé à la prise du fumarate de quétiapine a été de 2,8 kg.

Lors du traitement de courte durée (8 semaines) de la dépression bipolaire dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine a été de 1,15 kg, par rapport à 0,1 kg chez les patients sous placebo. Durant le traitement d'entretien, les patients sous fumarate de quétiapine à 300 mg ou un placebo ont perdu en moyenne 0,1 kg et 0,6 kg, respectivement, alors que les patients sous fumarate de quétiapine à 600 mg ont pris en moyenne 0,8 kg. Chez les patients qui ont achevé 40 et 54 semaines sous traitement d'entretien, on a observé une faible perte de poids dans les groupes sous fumarate de quétiapine à 300 mg (-0,2 kg) et placebo (-0,8 kg) alors que les patients du groupe sous fumarate de quétiapine à 600 mg ont pris en moyenne 1,2 kg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement de courte durée, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral $\geq 7\%$ par rapport aux données de départ) chez 9,6 % des patients traités par la quétiapine, comparativement à 3,8 % des patients sous placebo. Chez l'adulte, la prise de poids survient surtout au cours des premières semaines de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Convulsions : Des cas peu fréquents de convulsions ont été signalés chez les patients sous quétiapine, bien que la fréquence de ces crises n'ait pas dépassé celle observée chez les patients sous placebo au cours d'études cliniques contrôlées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Syndrome des jambes sans repos : De rares cas de syndrome des jambes sans repos ont été observés chez des patients sous quétiapine.

Priapisme : De rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients sous quétiapine.

Somnolence : La somnolence peut se produire, habituellement pendant les deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement lors du maintien du traitement par la quétiapine.

Somnambulisme : De rares cas de somnambulisme et d'autres effets connexes ont été signalés.

Syndrome malin des neuroleptiques : Comme dans le cas des autres neuroleptiques, de rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés chez les patients sous quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Hypothermie : De rares cas d'hypothermie ont été observés chez des patients traités par la quétiapine.

Signes vitaux : Comme les autres neuroleptiques bloquant les récepteurs α_1 -adrénergiques, Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine) pourrait induire l'hypotension orthostatique, associée fréquemment à des étourdissements, à la tachycardie et, chez certains patients, de manière peu fréquente, à une syncope, en particulier pendant la période d'adaptation posologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). Lors des essais

cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une fréquence de 8 % chez les patients schizophrènes recevant le fumarate de quétiapine comparativement à 2 % chez les patients schizophrènes sous placebo. Par rapport aux valeurs de départ, le fumarate de quétiapine a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,9 battements par minute par rapport à 1,6 battement par minute chez les patients sous placebo.

Bradycardie : Des cas peu fréquents de bradycardie et d'effets connexes ont été signalés chez des patients traités par la quétiapine. La bradycardie peut survenir à l'instauration du traitement ou peu après, et être associée à de l'hypotension et/ou à une syncope.

Pancréatite : De rares cas de pancréatite ont été signalés d'après l'examen de tous les essais cliniques sur la quétiapine.

Dyspnée : Des cas fréquents de dyspnée sont survenus en présence de tachycardie, d'étourdissements, d'hypotension orthostatique et/ou de maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

Palpitations : Des cas fréquents de palpitations sont survenus en présence de tachycardie, d'étourdissements, d'hypotension orthostatique et/ou de maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

Œdème périphérique : Comme dans le cas d'autres neuroleptiques, des cas fréquents d'œdème périphérique ont été signalés chez des patients traités par la quétiapine.

Pyrexie : Des cas fréquents de pyrexie ont été observés chez des patients traités par la quétiapine.

Vomissements : Des cas fréquents de vomissements ont été observés chez des patients sous quétiapine, bien que cet effet ait été noté plus souvent chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Asthénie légère : Comme dans le cas d'autres neuroleptiques, des cas fréquents d'asthénie légère ont été signalés chez des patients traités par la quétiapine.

Rhinite : Des cas peu fréquents de rhinite ont été signalés.

Hypersensibilité : Des cas peu fréquents d'hypersensibilité, notamment d'œdème de Quincke, ont été signalés.

Modifications de l'ECG : Les comparaisons entre groupes à partir des données combinées d'essais contrôlés par placebo n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre le fumarate de quétiapine et le placebo relativement au nombre de patients présentant des modifications potentiellement importantes des paramètres de l'ECG, dont l'intervalle QT, l'intervalle QTc et l'intervalle PR. Toutefois, les pourcentages de patients schizophrènes répondant aux critères de la tachycardie ont été comparés dans quatre essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 3 à 6 semaines; cette comparaison a mis en évidence une fréquence

de 1 % (4/399) dans le groupe sous fumarate de quétiapine et de 0,6 % (1/156) dans le groupe sous placebo. Le fumarate de quétiapine a été associé à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque, évaluée par ECG, de 7 battements par minute comparativement à 1 battement par minute chez les patients sous placebo. Cette légère tendance à la tachycardie pourrait être liée à la capacité de la quétiapine de provoquer des modifications orthostatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). Lors des essais sur le traitement de la manie bipolaire, le pourcentage de patients répondant aux critères de tachycardie était de 0,5 % (1/192) dans le groupe sous fumarate de quétiapine comparativement à 0 % (0/178) dans le groupe sous placebo. Lors des essais sur le traitement de la dépression bipolaire, le pourcentage de patients répondant aux critères de tachycardie lors du traitement de courte durée était de 0,06 % (1/1 704) dans le groupe sous fumarate de quétiapine comparativement à 0 % (0/598) dans le groupe sous placebo. Durant le traitement d'entretien, le pourcentage était de 0,4 % (1/278) comparativement à 0,4 % (0/284) pour le placebo.

Dyskinésie tardive : Des cas peu fréquents de dyskinésie tardive ont été observés chez les patients à qui on avait administré de la quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Symptômes extrapyramidaux (SEP) : Des cas très fréquents de SEP ont été signalés. Le tableau 3 indique le pourcentage de patients présentant des symptômes extrapyramidaux apparus en cours de traitement, lors d'un essai clinique de courte durée mené chez des patients schizophrènes en phase aiguë, comparant cinq doses fixes de quétiapine à un placebo (n = ~ 50 patients par groupe), et mesuré par : 1) des déclarations spontanées de parkinsonisme (syndrome extrapyramidal, hypertonie, tremblements et rigidité pallidale) ou l'akathisie; 2) les scores de l'échelle de Simpson-Angus (changement moyen par rapport à la valeur initiale); et 3) l'usage d'anticholinergiques pour traiter les SEP apparaissant en cours de traitement.

Tableau 3 : Symptômes extrapyramidaux apparaissant en cours de traitement, évalués par des déclarations spontanées, l'échelle de Simpson-Angus et la fréquence d'utilisation d'anticholinergiques

	Placebo	Fumarate de quétiapine				
		75 mg	150 mg	300 mg	600 mg	750 mg
Déclarations spontanées de symptômes parkinsoniens*	10 %	6 %	4 %	4 %	8 %	4 %
Déclarations spontanées d'akathisie	8 %	2 %	2 %	0 %	0 %	2 %
Échelle de Simpson-Angus	- 0,6	-1,0	- 1,2	- 1,6	- 1,8	- 1,8
Fréquence d'utilisation d'anticholinergiques	14 %	11 %	10 %	8 %	12 %	11 %

* Les patients peuvent avoir présenté plus d'un symptôme parkinsonien.

On n'a observé aucune différence entre les groupes sous fumarate de quétiapine et sous placebo quant à la fréquence des SEP ou à l'usage concomitant d'anticholinergiques ni aucune indication d'une augmentation, liée à la dose, des SEP ou de l'usage concomitant d'anticholinergiques pour l'intervalle posologique allant de 75 à 750 mg/jour.

Lors de deux essais cliniques contrôlés par placebo et portant sur l'administration de doses variables de fumarate de quétiapine dans le traitement de la manie bipolaire, on n'a observé aucune différence entre les groupes sous fumarate de quétiapine et sous placebo quant à la fréquence des SEP, selon les scores totaux sur l'échelle de Simpson-Angus et l'échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes ni selon les déclarations spontanées de SEP ou l'usage concomitant d'anticholinergiques pour traiter les SEP.

Lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence regroupée des effets indésirables liés aux SEP était comparable à celle observée dans le groupe sous 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). Lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la dépression bipolaire, la fréquence regroupée des effets indésirables liés aux SEP était de 8,9 % pour la quétiapine comparativement à 3,8 % pour le placebo. Cependant, la fréquence individuelle des effets indésirables liés aux SEP (p. ex., akathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) était généralement faible et ne dépassait pas 4 %. Lors des essais prolongés sur la schizophrénie et le trouble bipolaire, la fréquence regroupée ajustée pour l'exposition des SEP apparaissant durant le traitement était comparable pour la quétiapine et le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Vision trouble : Des cas fréquents de vision trouble ont été signalés chez les patients sous quétiapine.

Dysphagie : Les cas de dysphagie sont peu fréquents chez les patients sous quétiapine. Lors des essais cliniques, une hausse du taux de dysphagie chez les patients sous quétiapine par rapport à ceux sous placebo n'a été observée que dans les cas de dépression bipolaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et Populations particulières).

Dysarthrie : Des cas fréquents de dysarthrie ont été signalés chez les patients sous quétiapine.

Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement) : tels que l'insomnie, les nausées, les maux de tête, la diarrhée, les vomissements, les étourdissements et l'irritabilité ont été signalés après l'arrêt brusque du traitement par neuroleptiques, y compris le fumarate de quétiapine. On recommande le sevrage graduel du médicament sur une période d'au moins une à deux semaines. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Rêves anormaux et cauchemars : Des cas fréquents de rêves anormaux et de cauchemars ont été signalés chez les patients sous quétiapine.

Manifestations liées au suicide : Lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur toutes les indications et sur les patients de tous âges, la fréquence des manifestations liées au suicide (idées suicidaires, automutilation et suicide) a été de 0,8 % pour la quétiapine (76/9327) et le placebo (37/4845).

Au cours des essais menés chez des patients schizophrènes, la fréquence des manifestations liées au suicide chez les patients âgés de 18 à 24 ans a été de 1,4 % (3/212) sous quétiapine et de 1,6 % (1/62) sous placebo, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, la fréquence a été de 0,8 % (13/1663) sous quétiapine et de 1,1 % (5/463) sous placebo.

Au cours des essais menés chez des patients atteints de manie bipolaire, la fréquence des manifestations liées au suicide chez les patients âgés de 18 à 24 ans a été de 0 % pour la quétiapine (0/60) et le placebo (0/58), tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, la fréquence a été de 1,2 % pour la quétiapine (6/496) et le placebo (6/503).

Au cours des essais menés chez des patients atteints de dépression bipolaire, la fréquence des manifestations liées au suicide chez les patients âgés de 18 à 24 ans a été de 3,0 % (7/233) sous quétiapine et de 0 % (0/120) sous placebo, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, la fréquence a été de 1,2 % pour la quétiapine (19/1616) et le placebo (11/622) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Irritabilité : Des cas fréquents d'irritabilité ont été signalés chez les patients sous quétiapine.

Stimulation de l'appétit : Des cas fréquents d'augmentation de l'appétit ont été signalés chez les patients sous quétiapine.

Constipation : Il faut aviser les patients qu'ils risquent de présenter une constipation grave pendant le traitement par Abbot-Quetiapine, et qu'ils doivent prévenir leur médecin en cas de survenue ou d'aggravation de la constipation, car ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

Rétention urinaire : Des cas peu fréquents de rétention urinaire ont été observés chez les patients qui prenaient de la quétiapine.

Agranulocytose : Il ya eu de rares cas d'agranulocytose d'après la fréquence des patients atteints de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) et d'infection durant l'ensemble des essais cliniques sur la quétiapine.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Comme avec d'autres neuroleptiques, des cas fréquents de leucopénie et/ou de neutropénie ont été observés chez les patients sous quétiapine. Durant les essais cliniques et après la commercialisation du produit, des manifestations de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$), de granulocytopénie et d'agranulocytose (neutropénie grave et infection) ont été rapportées pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris le fumarate de quétiapine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les cas de leucopénie étaient basés sur les variations entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique, obtenues à n'importe quel moment dans tous les essais. Les variations de la numération leucocytaire étaient définies comme étant $\leq 3 \times 10^9$ cellules/L à n'importe quel moment (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques). En se basant sur les variations (les variations de la numération des éosinophiles sont définies comme étant $\geq 1 \times 10^9$ cellules/L à n'importe quel moment) entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment dans tous les essais, des cas fréquents d'éosinophilie ont été observés. Des cas de thrombocytopénie (diminution de la numération plaquettaire $\leq 100 \times 10^9/L$ au moins à une occasion) ont été signalés peu fréquemment.

Dans tous les essais, y compris les essais de prolongation ouverts, une baisse de l'hémoglobine (≤ 130 g/L chez les hommes et ≤ 120 g/L chez les femmes) est survenue à au moins une occasion chez 11 % des patients sous quétiapine. Dans des essais de courte durée contrôlés par placebo, une baisse de l'hémoglobine (≤ 130 g/L chez les hommes et ≤ 120 g/L chez les femmes) est survenue à au moins une occasion chez 8,3 % des patients sous quétiapine, comparativement à 6,2 % des patients sous placebo.

Selon les rapports des effets indésirables survenus pendant les essais cliniques qui ne sont pas liés au syndrome malin des neuroleptiques, on a rarement signalé des cas de hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase chez les patients sous quétiapine.

Hyperprolactinémie : On a rapporté des cas fréquents d'augmentation des taux sériques de prolactine (> 20 $\mu\text{g/L}$ chez les hommes et > 30 $\mu\text{g/L}$ chez les femmes) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperprolactinémie).

Neutropénie : Lors de tous les essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo et portant sur la monothérapie, le nombre de neutrophiles a été inférieur à $1,5 \times 10^9/L$ à au moins une occasion chez 1,9 % des patients sous quétiapine et chez 1,5 % des patients sous placebo dans le groupe de patients dont la numération initiale de neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$. Le nombre de neutrophiles était $\geq 0,5$ et $< 1,0 \times 10^9/L$ chez 0,2 % des patients sous quétiapine et

chez 0,2 % des patients sous placebo. Lors des essais cliniques menés avant que le protocole soit modifié pour interrompre le traitement chez les patients dont la numération de neutrophiles était passée à $< 1,0 \times 10^9/L$ au cours du traitement, le nombre de neutrophiles a été inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ à au moins une occasion chez 0,21 % des patients sous quétiapine et chez 0 % des patients sous placebo dans le groupe de patients dont la numération initiale de neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique).

Élévations des transaminases : Des cas fréquents d'élévations asymptomatiques des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) ou de gamma-glutamyl transférase (passage de la normale à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale à n'importe quel moment) ont été observées chez certains patients à qui on administrait de la quétiapine. Des cas peu fréquents d'élévations asymptomatiques des taux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) (passage de la normale à plus de 3 fois la limite de la normale à n'importe quel moment) ont été observés chez certains patients à qui on administrait de la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/pancréas).

Fonction thyroïdienne : Le traitement par la quétiapine a été associé à des réductions, liées à la dose, du taux d'hormones thyroïdiennes. En se basant sur les variations (T_4 totale, T_4 libre, T_3 totale et T_3 libre $< 0,8$ fois la limite inférieure de la normale [pmol/L] et TSH > 5 mUI/L à n'importe quel moment) entre les valeurs initiales normales et les valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment après le début des essais, des cas peu fréquents de baisses de la T_3 libre ainsi que des cas fréquents de baisses de la T_4 totale, de la T_4 libre et de la T_3 totale et de hausses de la TSH ont été signalés. Le tableau suivant montre l'incidence de ces variations dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo :

Incidence des variations dans les taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH pouvant être d'importance clinique dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo*									
T ₄ totale		T ₄ libre		T ₃ totale		T ₃ libre		TSH	
Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo
3,4 %	0,6 %	0,7 %	0,1 %	0,5 %	0,0 %	0,2 %	0,0 %	3,2 %	2,7 %
(37/1097)	(4/651)	(52/7218)	(4/3668)	(2/369)	(0/113)	(11/5673)	(1/2679)	(240/7587)	(105/3912)
* En se basant sur les variations entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment. Les variations de la T_4 totale, de la T_4 libre, de la T_3 totale et de la T_3 libre sont définies comme étant $< 0,8$ fois la limite inférieure de la normale (pmol/L) et les variations de la TSH, comme étant > 5 mUI/L, à n'importe quel moment.									

Lors des essais de courte durée portant sur la monothérapie et contrôlés par placebo, la fréquence des variations réciproques de la T_3 et de la TSH pouvant être d'importance clinique était de 0,0 % pour la quétiapine et le placebo. Quant à la fréquence des variations de la T_4 et de la TSH, elle s'élevait à 0,1 % pour la quétiapine comparativement à 0,0 % pour le placebo. En général, ces variations dans les taux d'hormones thyroïdiennes ne sont pas associées à une hypothyroïdie symptomatique sur le plan clinique. La réduction de la T_4 totale et de la T_4 libre a été maximale dans les 6 premières semaines du traitement par quétiapine, sans autre réduction au cours du

traitement de longue durée. On n'a observé aucune modification cliniquement significative des taux de TSH avec le temps. Dans la quasi-totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a été associé à une inversion des effets sur la T₄ totale et la T₄ libre, indépendamment de la durée du traitement. Chez 8 patients dont les taux de TBG avaient été mesurés, ces derniers sont demeurés les mêmes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Hyperglycémie : Lors des essais cliniques, des élévations de la glycémie à des taux hyperglycémiques (glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou glycémie non à jeun $\geq 11,1$ mmol/L à au moins une occasion) ont été observées fréquemment (≥ 1 % et < 10 %) chez les patients qui prenaient la quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperglycémie).

Lors de deux essais cliniques d'appoint, à long terme et contrôlés par placebo, portant sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire, l'exposition moyenne au fumarate de quétiapine a été de 213 jours (646 patients) et au placebo, de 152 jours (680 patients), et le taux rajusté en fonction de l'exposition de l'élévation de la glycémie ($\geq 7,0$ mmol/L) plus de 8 heures après un repas a été de 18,0 par 100 années-patients chez les patients sous fumarate de quétiapine (10,7 % des patients) et de 9,5 par 100 années-patients chez les patients sous placebo (4,6 % des patients).

Lors des essais cliniques à court terme (12 semaines ou moins), contrôlés par placebo (3342 sujets traités par la quétiapine et 1490 sujets sous placebo), le pourcentage des patients dont la glycémie à jeun était $\geq 7,0$ mmol/L ou dont la glycémie non à jeun était $\geq 11,1$ mmol/L a été de 3,5 % dans le groupe recevant la quétiapine et de 2,1 % dans le groupe recevant le placebo.

Lors d'un essai d'une durée de 24 semaines (contrôlé par traitement actif, mené chez 115 patients traités par le fumarate de quétiapine) visant à évaluer la glycémie chez tous les patients à l'aide d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale, à la 24^e semaine, la fréquence d'une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L apparue au cours du traitement après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été de 1,7 % et la fréquence d'une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L apparue au cours du traitement a été de 2,6 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides : Lors d'études cliniques, des cas très fréquents (≥ 10 %) d'augmentations des taux sériques de triglycérides ($\geq 2,258$ mmol/L à une occasion au moins) et de cholestérol total (surtout de cholestérol LDL) ($\geq 6,2064$ mmol/L à une occasion au moins) et de baisses du cholestérol HDL ($< 1,025$ mmol/L chez les hommes; $< 1,282$ mmol/L chez les femmes, à n'importe quel moment) ont été notés au cours du traitement par la quétiapine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil cardiovasculaire). Les changements lipidiques doivent être pris en charge selon les besoins cliniques.

Lors d'un essai clinique d'une durée de 24 semaines, où l'on a mesuré directement (et non calculé) le taux de cholestérol LDL, on a observé une légère augmentation, imputable à l'augmentation du taux de cholestérol LDL, du taux moyen de cholestérol total chez les patients

sous fumarate de quétiapine. À la 24^e semaine, on a noté une augmentation statistiquement significative de 10 % du taux moyen de cholestérol LDL chez les patients sous fumarate de quétiapine. Aucun changement significatif du rapport cholestérol total/cholestérol HDL n'a été observé pendant le traitement par le fumarate de quétiapine. De plus, on n'a pas noté d'augmentation significative du taux de triglycérides ni de baisse du taux de cholestérol HDL pendant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides).

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents (< 18 ans)

Comme l'innocuité et l'efficacité d'Abbott-Quetiapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans ce groupe d'âge.

Chez les enfants et les adolescents, on doit envisager la survenue des mêmes effets indésirables décrits plus haut chez les adultes. Le tableau suivant présente les effets indésirables dont la catégorie de fréquence est plus élevée chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que chez les adultes et les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans la population adulte, selon des données sur les préparations contenant de la quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Tableau 4 Effets indésirables chez les enfants et les adolescents^a

Système corporel et terme MedDRA	Pourcentage de sujets ayant eu des effets indésirables	
	Fumarate de quétiapine (n = 340) ^b	Placebo (n = 165) ^b
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'appétit	7,6	2,4
Épreuves de laboratoire		
Prolactine ^c	13,4 (garçons) 8,7 (filles)	4,0 (garçons) 0,0 (filles)
Hausse de la tension artérielle ^d	15,2 (systolique) 40,6 (diastolique)	5,5 (systolique) 24,5 (diastolique)
Troubles de l'appareil digestif		
Vomissements	6,5	5,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Rhinite	0,3	0,6
Troubles du système nerveux		
Syncope	1,5	0,0

^a Selon les données groupées provenant d'études contrôlées sur la schizophrénie et la manie menées chez des enfants et des adolescents.

^b Pour la hausse de la tension artérielle, la valeur « n » s'élevait à 335 dans le groupe sous fumarate de quétiapine et à 163 dans le groupe sous placebo.

^c Taux de prolactine (patients âgés de moins de 18 ans) : > 20 µg/L chez les garçons et > 26 µg/L chez les filles à n'importe quel moment. Moins de 1 % des patients ont présenté une hausse du taux de prolactine atteignant 100 µg/L.

^d Valeurs dépassant le seuil cliniquement significatif (d'après les critères du National Institute of Health) ou élévations > 20 mm Hg de la tension artérielle systolique ou > 10 mm Hg de la tension artérielle diastolique

à n'importe quel moment dans deux essais contrôlés par placebo portant sur le traitement (3-6 semaines) auprès d'enfants et d'adolescents.

Gain pondéral chez les enfants et les adolescents

Dans un essai contrôlé par placebo d'une durée de 6 semaines, mené chez des adolescents (de 13 à 17 ans) schizophrènes, le gain pondéral moyen a été de 2,0 kg dans le groupe sous fumarate de quétiapine et de -0,4 kg dans le groupe placebo. Un gain de poids $\geq 7\%$ du poids initial a été observé chez 21 % des patients sous fumarate de quétiapine et 7 % des patients sous placebo.

Dans un essai contrôlé par placebo d'une durée de 3 semaines, mené chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans) atteints de manie bipolaire, le gain pondéral moyen a atteint 1,7 kg dans le groupe sous fumarate de quétiapine et 0,4 kg dans le groupe placebo. Un gain pondéral $\geq 7\%$ du poids initial a été constaté chez 12 % des patients sous fumarate de quétiapine et 0 % des patients sous placebo.

Dans l'essai ouvert mené chez des patients qui avaient participé aux deux essais susmentionnés, 63 % des patients (241/380) ont terminé 26 semaines de traitement par le fumarate de quétiapine. Après cette période, la hausse moyenne du poids corporel atteignait 4,4 kg. Un gain de poids $\geq 7\%$ du poids initial a été observé chez 45 % des patients (valeurs non ajustées pour tenir compte de la croissance normale). Pour ajuster les valeurs afin de tenir compte de la croissance normale sur 26 semaines, on a utilisé une augmentation d'au moins 0,5 écart-type par rapport à l'IMC initial comme mesure d'une variation cliniquement significative; 18,3 % des patients sous fumarate de quétiapine répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans un essai contrôlé par placebo d'une durée de 8 semaines, mené chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans) atteints de dépression bipolaire, le gain pondéral moyen a atteint 1,4 kg dans le groupe sous fumarate de quétiapine (à libération prolongée) et 0,6 kg dans le groupe sous placebo. Un gain pondéral $\geq 7\%$ a été constaté chez 12,5 % des patients traités par le fumarate de quétiapine (à libération prolongée) et 6 % des patients prenant un placebo.

Cumulativement, 17 % des enfants et des adolescents sous quétiapine ont pris $\geq 7\%$ de leur poids corporel comparativement à 2,5 % de ceux qui prenaient un placebo lors de ces essais. Par ailleurs, selon la base de données cumulatives des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement aigu, 9,6 % des adultes traités par la quétiapine ont présenté un gain pondéral $\geq 7\%$ de leur poids initial comparativement à 3,8 % des patients prenant un placebo.

Symptômes extrapyramidaux chez les enfants et les adolescents

Lors des essais contrôlés par placebo, la fréquence des effets indésirables pouvant être liés aux symptômes extrapyramidaux chez les adolescents et les enfants atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire était plus élevée chez les patients sous quétiapine. Ce résultat n'a pas été observé dans les essais effectués chez les adultes atteints de ces affections.

Dans un essai de courte durée contrôlé par placebo, portant sur le traitement de la schizophrénie en monothérapie et mené chez des adolescents (de 13 à 17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux a été de 12,9 % sous fumarate de quétiapine et de 5,3 % sous placebo. Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables individuels (p. ex., akathisie, tremblements, trouble extrapyramidal, hypokinésie, agitation, hyperactivité psychomotrice,

rigidité musculaire, dyskinésie) a été généralement faible et n'a pas dépassé 4,1 %, quel que soit le groupe de traitement. Dans un essai de courte durée contrôlé par placebo, portant sur le traitement de la manie bipolaire en monothérapie et mené chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux a atteint 3,6 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine et 1,1 % dans le groupe sous placebo.

Dans un essai de courte durée contrôlé par placebo, portant sur le traitement de la dépression bipolaire en monothérapie et mené chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux s'est élevée à 1,1 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine (à libération prolongée) et à 0,0 % dans le groupe sous placebo.

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

Des cas très fréquents (≥ 10 %) de hausses des taux sériques de triglycérides ($\geq 1,69$ mmol/L au moins à une occasion), de hausses du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ($\geq 5,172$ mmol/L au moins à une occasion) ont été observés au cours du traitement par la quétiapine, lors des essais cliniques menés chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Hausse de la tension artérielle

Lors d'essais contrôlés par placebo menés chez des enfants et des adolescents atteints de schizophrénie (durée de 6 semaines) ou de manie bipolaire (durée de 3 semaines), la fréquence des hausses de la tension artérielle systolique (≥ 20 mm Hg) observées à n'importe quel moment a été de 15,2 % (51/335) pour le fumarate de quétiapine et de 5,5 % (9/163) pour le placebo. Par ailleurs, la fréquence des hausses de la tension artérielle diastolique (≥ 10 mm Hg) observées à n'importe quel moment a atteint 40,6 % (136/335) dans le groupe sous fumarate de quétiapine et 24,5 % (40/163) dans le groupe sous placebo. Au cours de l'essai clinique en mode ouvert d'une durée de 26 semaines, un enfant ayant des antécédents signalés d'hypertension a présenté une crise hypertensive.

Manifestations liées au suicide

Lors des essais cliniques menés auprès de patients schizophrènes de moins de 18 ans, la fréquence des manifestations liées au suicide a atteint 1,4 % (2/147) pour la quétiapine et 1,3 % (1/75) pour le placebo, bien que la quétiapine ne soit pas indiquée dans ce groupe d'âge.

Lors d'essais menés chez des patients âgés de moins de 18 ans atteints de manie bipolaire, la fréquence des manifestations liées au suicide s'est élevée à 1,0 % (2/193) dans le groupe sous quétiapine et à 0 % (0/90) dans le groupe sous placebo, bien que la quétiapine ne soit pas indiquée dans ce groupe d'âge.

Un essai clinique a été mené chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une dépression bipolaire, bien que la quétiapine ne soit pas indiquée dans ce groupe d'âge. La fréquence des manifestations liées au suicide a été de 1,0 % (1/92) sous quétiapine et de 0 % (0/100) sous placebo. Lors de cet essai, deux manifestations additionnelles sont survenues chez deux patients pendant la phase de suivi prolongé de l'essai; au moment de la manifestation, un de ces patients prenait de la quétiapine.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation du fumarate de quétiapine après son approbation. Comme ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Après la commercialisation du produit, des cas de leucopénie et/ou de neutropénie ont été signalés pendant un traitement par le fumarate de quétiapine. La leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement par le fumarate de quétiapine. Les facteurs de risque de leucopénie et/ou de neutropénie comprennent notamment une faible leucocytose préexistante et des antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Les rapports après la commercialisation du produit font état de cas d'agranulocytose (y compris des cas mortels) chez les patients qui recevaient de la quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique).

Comme avec certains autres neuroleptiques, on a signalé de rares cas ($\geq 0,01$ % et $< 0,1$ %) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation du diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels) pendant le traitement par le fumarate de quétiapine, parfois chez des patients sans antécédent connu d'hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Des cas très rares de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un cas mortel, possiblement relié au traitement par le fumarate de quétiapine. Le taux d'anaphylaxie associée à la prise de fumarate de quétiapine, que l'on accepte comme étant généralement sous-estimé car les cas ne sont pas tous déclarés, n'excède pas les estimations du taux d'incidence de base. Dans la population en général, les estimations du taux d'incidence de base (toutes causes confondues) d'anaphylaxie grave et menaçante pour la vie varient entre 80 et 210 cas par million d'années-personnes, et le taux d'incidence d'anaphylaxie médicamenteuse est de 16 cas par million d'années-personnes. De plus, le taux d'anaphylaxie mortelle, toutes causes confondues, serait de un cas par million d'années-personnes, alors que le taux d'anaphylaxie médicamenteuse mortelle est estimé à 0,3 cas par million d'années-personnes. En cas d'anaphylaxie lors d'un traitement par la quétiapine, il faut cesser le traitement immédiatement et administrer un autre médicament.

De rares cas de galactorrhée ont été signalés après la commercialisation du produit.

Après la commercialisation du produit, des cas d'occlusion intestinale (iléus) ont été signalés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Bien qu'il y ait eu des cas de sevrage néonatal après la commercialisation du produit chez des bébés nés de femmes qui recevaient de la quétiapine, leur fréquence est inconnue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Après la commercialisation du produit, des cas de rétention urinaire ont été rapportés chez les patients qui recevaient de la quétiapine.

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont été signalés très rarement après la commercialisation du produit. Des rapports de cas rares d'hépatite (avec ou sans ictère), chez les patients ayant ou non des antécédents, ont été reçus après la commercialisation. De très rares cas de stéatose hépatique, de lésions cholestatiques ou de lésions hépatiques mixtes ont également été signalés après la commercialisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/pancréas).

D'autres effets indésirables signalés depuis la commercialisation du produit, qui ont été liés de façon temporelle au traitement par la quétiapine sans avoir nécessairement de relation causale avec ce médicament, sont la rhabdomyolyse, la cardiomyopathie, la myocardite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire) et le syndrome d'antidiurèse inappropriée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Compte tenu des principaux effets de la quétiapine sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsqu'on administre Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine) en concomitance avec d'autres médicaments à action centrale.

La prudence est de mise lorsque la quétiapine est administrée en concomitance avec des médicaments connus pour causer un déséquilibre électrolytique ou des allongements de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Effet du fumarate de quétiapine sur d'autres médicaments

Alcool : Lors d'un essai clinique mené chez des sujets atteints de troubles psychotiques, le fumarate de quétiapine a amplifié les effets de l'alcool sur les fonctions cognitives et motrices. Il faut donc éviter de prendre des boissons alcoolisées lors d'un traitement par Abbott-Quetiapine.

Antihypertenseurs : En raison de son potentiel hypotensif, Abbott-Quetiapine peut amplifier les effets de certains antihypertenseurs.

Lévodopa et agonistes de la dopamine : Puisqu'elle exerce une action antidopaminergique *in vitro*, Abbott-Quetiapine pourrait inhiber les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Lithium : Abbott-Quetiapine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une seule dose de lithium administré en concomitance.

Antipyrine : Abbott-Quetiapine n'a pas entraîné l'induction des systèmes enzymatiques hépatiques intervenant dans le métabolisme de l'antipyrine.

Lorazépam : Abbott-Quetiapine n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose de lorazépam.

Divalproex : L'administration concomitante d'Abbott-Quetiapine (150 mg, 2 f.p.j.) et de divalproex (500 mg, 2 f.p.j.) a augmenté de 11 % la clairance moyenne et la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne de l'acide valproïque total, administré par voie orale (sous forme de divalproex). Ces changements n'ont eu aucune répercussion clinique.

Effet d'autres médicaments sur le fumarate de quétiapine

Inducteurs des enzymes hépatiques : L'administration concomitante de quétiapine et d'inducteurs des enzymes hépatiques, tels que la carbamazépine, peut réduire de façon importante l'exposition systémique à Abbott-Quetiapine. Lors d'un essai portant sur l'administration de multiples doses à des patients et visant à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine prise avant et pendant un traitement par la carbamazépine (un inducteur connu des enzymes hépatiques), l'administration concomitante de ces deux agents a entraîné une hausse significative de la clairance de la quétiapine. Cette clairance accrue a réduit de 13 %, en moyenne, l'exposition systémique à la quétiapine, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC) lors de l'administration de la quétiapine seule, mais un effet plus marqué a été noté chez certains patients. Cette interaction peut entraîner de plus faibles concentrations plasmatiques; il faut donc envisager pour chaque patient, selon la réponse clinique, l'administration d'une dose plus élevée de quétiapine. Il est à noter que la dose quotidienne maximale recommandée de fumarate de quétiapine est de 800 mg/jour; un traitement continu à des doses supérieures ne doit être pris en considération qu'après avoir bien soupesé les risques possibles et les bienfaits escomptés

L'administration concomitante du fumarate de quétiapine et de la phénytoïne, un autre inducteur des enzymes microsomiales, a quintuplé la clairance de la quétiapine. Des doses accrues de fumarate de quétiapine peuvent être nécessaires pour maîtriser les symptômes psychotiques chez les patients recevant en concomitance la quétiapine et la phénytoïne ou d'autres inducteurs des enzymes hépatiques (p. ex., barbituriques, rifampicine, etc.).

Il peut être nécessaire de réduire la dose de fumarate de quétiapine si on met fin au traitement par la phénytoïne, la carbamazépine ou d'autres agents inducteurs des enzymes hépatiques, et qu'on les remplace par un agent sans effet inducteur (p. ex., le valproate sodique).

Inhibiteurs du CYP 3A4 : Le CYP 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine faisant intervenir le cytochrome P450 (CYP). Ainsi, l'administration concomitante d'agents inhibant le CYP 3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil ou la néfazodone) pourrait augmenter la concentration de quétiapine. Lors d'un essai portant sur l'administration de doses multiples à des volontaires en bonne santé et visant à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée par voie orale avant et pendant le traitement par le kétoconazole, l'administration concomitante des deux agents a entraîné une augmentation de la C_{\max} moyenne et de l'ASC de la quétiapine de 235 % et de 522 %, respectivement, accompagnée d'une diminution correspondante de la clairance moyenne

de 84 %. La demi-vie moyenne de la quétiapine est passée de 2,6 à 6,8 heures, mais le t_{\max} moyen n'a pas changé. En raison du risque d'interaction similaire en milieu clinique, la dose d'Abbott-Quetiapine doit être réduite lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4 (comme les antifongiques de type azole, les macrolides et les inhibiteurs de la protéase). La prudence est de mise chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Il faut soulever les risques et les bienfaits pour chaque patient.

Divalproex : L'administration concomitante de fumarate de quétiapine (150 mg, 2 f.p.j., par voie orale) et de divalproex (500 mg, 2 f.p.j.) a augmenté de 17 % la concentration plasmatique maximale moyenne de la quétiapine sans en modifier la clairance moyenne.

Cimétidine : Lors d'un essai clinique examinant les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de quétiapine suivant l'administration concomitante de cimétidine, un inhibiteur enzymatique non spécifique du cytochrome P450, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée.

Thioridazine : L'administration concomitante de thioridazine (200 mg, 2 f.p.j.) et de fumarate de quétiapine (300 mg, 2 f.p.j.) a augmenté de 65 % la clairance du fumarate de quétiapine.

Fluoxétine, imipramine, halopéridol et rispéridone : La fluoxétine (60 mg/jour), l'imipramine (75 mg, 2 f.p.j.), l'halopéridol (7,5 mg, 2 f.p.j.) et la rispéridone (3 mg, 2 f.p.j.) n'ont pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la quétiapine à l'état d'équilibre.

Interactions médicament-aliment

Abbott-Quetiapine peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

On a signalé des cas de résultats faussement positifs lors d'épreuves immunoenzymatiques pour dépister la présence de méthadone et d'antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. On recommande de confirmer les résultats douteux aux épreuves de dépistage immunoenzymatiques au moyen d'une technique chromatographique appropriée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et adaptation posologique

Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine) peut être administré avec ou sans aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Schizophrénie

La dose de départ habituelle d'Abbott-Quetiapine est de 25 mg, 2 f.p.j.; elle est ensuite graduellement augmentée quotidiennement par paliers de 25 ou de 50 mg, 2 f.p.j. (selon la

tolérance du patient), jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 300 mg/jour, administrée en deux prises, en l'espace de quatre à sept jours.

D'autres adaptations posologiques pourraient s'avérer nécessaires, selon la tolérance et la réponse clinique du patient. Les adaptations posologiques doivent normalement se faire à intervalles d'au moins deux jours, puisqu'il faut de un à deux jours pour qu'Abbott-Quetiapine atteigne l'état d'équilibre chez un patient type. Lorsque des adaptations sont nécessaires, on recommande d'augmenter ou de réduire la dose par paliers de 25 ou de 50 mg, 2 f.p.j.

Les essais cliniques semblent indiquer qu'en général, l'intervalle posologique efficace se situe entre 300 et 600 mg/jour (voir PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES). Toutefois, chez certains patients, une dose de 150 mg/jour peut suffire. L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients schizophrènes.

La nécessité de poursuivre l'administration des médicaments maîtrisant les symptômes extrapyramidaux (SEP) doit être réévaluée à intervalles réguliers, puisque le fumarate de quetiapine n'a pas été associé à l'apparition de SEP en cours de traitement à toutes les doses cliniques.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire

Dose habituelle : La vitesse d'adaptation posologique, établie d'après les essais cliniques (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES) est présentée dans le tableau ci-dessous :

Jour	1	2	3	4	5	6
2 f.p.j.	100 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 800 mg/jour

Les adaptations posologiques doivent être effectuées selon la tolérance et la réponse clinique du patient.

Environ 85 % et plus de 50 % des patients ayant reçu de 400 à 800 mg/jour et de 600 à 800 mg/jour, respectivement, ont répondu au traitement (chez les répondeurs, la dose médiane moyenne durant la dernière semaine de traitement a été de 600 mg/jour environ). L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients atteints de manie bipolaire.

Dépression bipolaire

Dose habituelle : La vitesse d'adaptation posologique, établie d'après les essais cliniques (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES) est présentée dans le tableau ci-dessous :

Jour	1	2	3	4
1 f.p.j.	50 mg/jour	100 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour

Les patients du groupe à posologie fixe de 300 mg ont pris 300 mg/jour de fumarate de quetiapine à compter du jour 4. Dans les essais cliniques qui comptaient un groupe à posologie

fixe de 600 mg, la dose de fumarate de quétiapine a été ajustée à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg à partir du jour 8, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. L'efficacité antidépressive a été démontrée à des doses de fumarate de quétiapine de 300 mg/jour et de 600 mg/jour, cependant on n'a observé aucun bienfait additionnel durant le traitement de courte durée chez les patients qui prenaient 600 mg/jour. En conséquence, la dose cible habituelle recommandée est de 300 mg/jour.

L'innocuité des doses dépassant 600 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients atteints de dépression bipolaire.

Abbott-Quetiapine doit être administré une fois par jour, au coucher.

Considérations posologiques chez les populations particulières

Personnes âgées : Lors des essais cliniques, 38 patients de 65 ans et plus atteints de schizophrénie ou de troubles connexes ont été traités par le fumarate de quétiapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Étant donné le nombre limité de données sur l'utilisation de ce produit chez les patients âgés ainsi que la fréquence accrue de maladies intercurrentes et de traitements concomitants, Abbott-Quetiapine doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La clairance plasmatique moyenne du fumarate de quétiapine a été réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés comparativement à celle notée chez les patients plus jeunes. Il est donc possible qu'il faille adapter plus lentement la posologie et établir une dose cible quotidienne inférieure à celle administrée aux patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : La quétiapine est largement métabolisée par le foie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Par conséquent, Abbott-Quetiapine doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, en particulier lors de la période d'adaptation posologique initiale. Chez ces patients, il faut administrer une dose initiale de 25 mg/jour, puis l'augmenter par paliers de 25 ou de 50 mg/jour jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace, selon la tolérance et la réponse clinique du patient. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique de modérée à grave, on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les diverses doses de fumarate de quétiapine. Toutefois, si un traitement par Abbott-Quetiapine est jugé nécessaire par le médecin, le médicament doit être administré avec extrême prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/pancréas et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale : En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence est de mise (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins).

Dose oubliée

Si l'oubli est remarqué dans les quelques heures, il faut prendre la dose dès que possible. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée depuis l'oubli, il faut sauter la dose manquante et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut jamais prendre deux doses à la fois.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de la région.

Expérience

Essais cliniques : Lors d'un essai clinique, un décès est survenu suivant la prise d'une surdose de 13 600 mg de quétiapine seule. Cependant, on a également signalé que des patients ont survécu après avoir pris des surdoses aiguës allant jusqu'à 30 000 mg de quétiapine. La plupart des patients ayant pris des doses excessives de quétiapine n'ont signalé aucun effet secondaire ou se sont rétablis complètement des manifestations signalées.

Après la commercialisation : Après la commercialisation, on a signalé des cas de coma et de décès chez des patients ayant pris une surdose de fumarate de quétiapine. La dose la plus faible associée à un coma a été de 5 000 mg; le patient était complètement rétabli après trois jours. La dose la plus faible associée à un décès a été de 6 000 mg.

Après la commercialisation du produit, il y a eu des cas d'allongement de l'intervalle QT lors de la prise de surdose.

Les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent être davantage exposés aux effets d'une surdose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension et syncope).

Symptômes

En général, les signes et symptômes signalés résultaient d'une exagération des effets pharmacologiques connus du médicament (comme la somnolence et la sédation, la tachycardie et l'hypotension).

Traitement

Il n'existe aucun antidote particulier à la quétiapine. En cas d'intoxication grave, il faut envisager l'ingestion de plusieurs médicaments. Il est recommandé d'appliquer les mesures de soins intensifs, notamment dégager les voies respiratoires afin d'assurer une ventilation et une oxygénation appropriées et surveiller et soutenir l'appareil cardiovasculaire. Dans ce contexte, les rapports publiés de symptômes anticholinergiques décrivent un renversement des effets graves sur le système nerveux central, y compris le coma et le délire, par l'administration par voie intraveineuse de physostigmine (1 à 2 mg), sous surveillance ECG continue. Si on utilise le salicylate de physostigmine, du sulfate d'atropine doit être disponible pour renverser les effets cholinergiques excessifs tels que la bradycardie, la sialorrhée, les vomissements et le bronchospasme.

En cas de surdosage de quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée à l'aide de mesures appropriées, comme l'administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine doivent être évitées, étant donné que la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension liée au blocage des récepteurs alpha par la quétiapine).

Il faut assurer une surveillance médicale étroite jusqu'au rétablissement du patient.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et pharmacodynamie

Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine), un dérivé de la dibenzothiazépine, est un neuroleptique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif la norquétiapine, interagissent avec une vaste gamme de récepteurs de neurotransmetteurs. On ignore l'importance de la contribution du métabolite à l'activité pharmacologique du fumarate de quétiapine.

Quétiapine : La quétiapine est dotée d'une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et 5HT_{1A} (*in vitro*, K_i = 288 et 557 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (*in vitro*, K_i = 558 et 531 nM, respectivement), dans le cerveau. C'est cet antagonisme combiné avec une plus grande sélectivité pour les récepteurs 5HT₂ par rapport aux récepteurs D₂ qui serait responsable des propriétés neuroleptiques cliniques et de la faible fréquence de symptômes extrapyramidaux (SEP) associées à la quétiapine comparativement aux neuroleptiques standard. La quétiapine possède également une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁ (*in vitro*, K_i = 10 nM) et les récepteurs α₁-adrénergiques (*in vitro*, K_i = 13 nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques (*in vitro*, K_i = 782 nM), mais aucune affinité notable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et pour les récepteurs des benzodiazépines ni pour le transporteur de la noradrénaline (NET).

Norquétiapine : De façon similaire à la quétiapine, la norquétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et 5HT_{1A} (*in vitro*, K_i = 2,9 nM et 191 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (*in vitro*, K_i = 42 nM et 191 nM respectivement), dans le cerveau. De plus, tout comme la quétiapine, la norquétiapine possède une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et les récepteurs α₁-adrénergiques, mais son affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques est plus faible. Contrairement à la quétiapine, la norquétiapine affiche une affinité élevée pour le NET et une affinité modérée à élevée pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la norquétiapine est linéaire dans l'intervalle posologique. La cinétique de la quétiapine est similaire chez l'homme et la femme ainsi que chez les fumeurs et les non-fumeurs.

Absorption : Après l'administration par voie orale, la quétiapine est bien absorbée. Lors d'études menées avec le médicament radiomarqué, une fraction d'environ 73 % de la radioactivité totale est récupérée dans l'urine et une fraction de 21 %, dans les fèces, sur une période d'une semaine. La biodisponibilité de la quétiapine n'est que légèrement altérée par l'ingestion d'aliments, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC augmentant de 25 % et de 15 %, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de quétiapine surviennent

habituellement moins de 2 heures après l'administration par voie orale. Les concentrations molaires maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, équivalent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Distribution : La quétiapine a un volume apparent de distribution moyen de 10 ± 4 L/kg, et environ 83 % de la molécule se lie aux protéines plasmatiques.

Élimination et métabolisme : La demi-vie d'élimination de la quétiapine est d'environ 6 à 7 heures après l'administration de multiples doses se situant dans l'intervalle posologique proposé. La demi-vie d'élimination de la norquétiapine est d'environ 12 heures. Une fraction de moins de 5 % de la dose molaire moyenne de quétiapine libre et de norquétiapine (métabolite plasmatique actif chez l'humain) est excrétée dans l'urine.

La quétiapine subit un important métabolisme hépatique et la molécule mère représente moins de 5 % de la dose retrouvée dans l'urine et les fèces, une semaine après l'administration du médicament radiomarké. Vu l'ampleur du métabolisme hépatique de la quétiapine, on s'attend à des concentrations plasmatiques plus élevées chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique. Par conséquent, il peut être nécessaire d'adapter la posologie chez ces patients.

Le métabolisme de la quétiapine se fait principalement par oxydation de la chaîne alkyle latérale, hydroxylation du noyau dibenzothiazépine, sulfoxydation et conjugaison en phase II. Les principaux métabolites dans le plasma humain sont le sulfoxyde et le métabolite acide mère, aucun des deux n'exerçant une activité pharmacologique.

Les travaux de recherche *in vitro* ont déterminé que le CYP 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine faisant intervenir le cytochrome P450. La norquétiapine est essentiellement synthétisée et éliminée par la voie du CYP 3A4.

On a observé *in vitro* que la quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) étaient de faibles inhibiteurs de l'activité des CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 chez l'humain. On note une inhibition du CYP *in vitro*, mais seulement à des concentrations de 5 à 50 fois plus élevées environ que celles observées aux doses s'inscrivant dans l'intervalle posologique allant de 300 à 800 mg/jour chez l'humain.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées est d'environ de 30 à 50 % celle observée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique : Chez huit sujets cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère, l'administration d'une seule dose (subclinique) de 25 mg de fumarate de quétiapine, par voie orale, a augmenté de 40 % l'ASC et la C_{\max} de la quétiapine. On a observé une réduction de 25 % de la clairance du médicament et une augmentation de près de 45 % de la $t_{1/2}$ (demi-vie). Il faut

donc faire preuve de prudence quand on administre Abbott-Quetiapine à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période initiale d'adaptation posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique, quelle que soit la dose de fumarate de quetiapine, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/pancréas, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Lors de l'administration d'une seule faible dose (subclinique), on a observé une réduction d'environ 25 % de la clairance plasmatique moyenne de la quetiapine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m²). Toutefois, les valeurs individuelles de la clairance sont demeurées dans les limites observées chez les sujets sains (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés d'Abbott-Quetiapine (fumarate de quetiapine) doivent être conservés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

Abbott-Quetiapine (fumarate de quetiapine) est présenté en comprimés pelliculés contenant du fumarate de quetiapine équivalant à 25 mg, 100 mg, 200 mg ou 300 mg de quetiapine en base libre.

Les comprimés de quetiapine à 25 mg sont de couleur pêche, ronds, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « 57 » imprimé d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés de quetiapine à 100 mg sont jaunes, ronds, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « 1352 » imprimé d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés de quetiapine à 200 mg sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « 1151 » imprimé d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés.

Les comprimés de quetiapine à 300 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « 1152 » imprimé d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés.

Composition

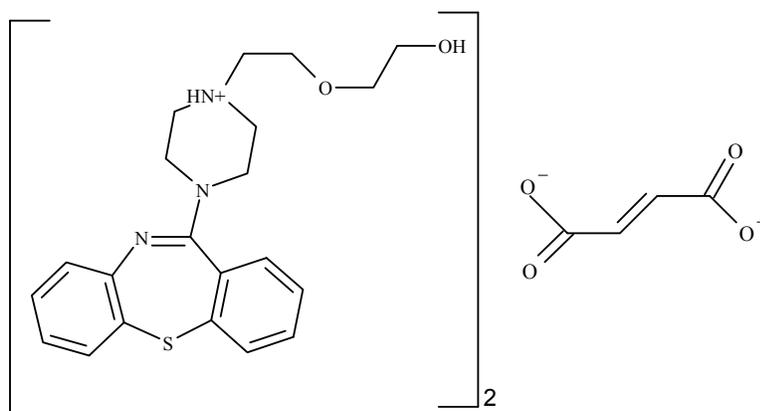
Abbott-Quetiapine est présenté en 4 teneurs : comprimés dosés à 25 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine). Le comprimé contient les excipients suivants : phosphate dibasique de calcium dihydrate, dioxyde de silice colloïdal, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone (K -30), eau purifiée et glycolate d'amidon sodique. L'enrobage du comprimé contient : hydroxypropylméthylcellulose 2910, polyéthylène glycol 400, eau purifiée, oxyde de fer rouge (comprimés à 25 mg), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg et à 100 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	fumarate de quétiapine
Nom chimique :	11-[4-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo [b,f] [1,4]thiazépine hémifumarate
Formule moléculaire :	$(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 C_4H_4O_4$
Masse moléculaire :	883,1 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le fumarate de quétiapine est une poudre de couleur blanche à blanc crème. Il est peu soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans le diméthylformamide.
Constante d'ionisation :	$pK_{a1} = 6,83$ dans un tampon de phosphate à 22 °C $pK_{a2} = 3,32$ dans un tampon formique à 22 °C
Coefficient de partage :	Log P = 0,45 (octanol/eau)
Point de fusion :	173° à 178 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

On a mené une étude croisée à double insu, à une seule dose et à répartition aléatoire, avec 2 périodes de traitement, comparant la biodisponibilité d'Abbott-Quetiapine et de SEROQUEL, chez 48 hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Quarante-cinq volontaires ayant terminé les deux périodes de traitement de l'étude ont été inclus dans l'analyse statistique. On a mesuré la vitesse et le degré d'absorption de la quetiapine après l'administration, par voie orale, d'une seule dose (un comprimé de 25 mg) d'Abbott-Quetiapine (fumarate de quetiapine, Laboratoires Abbott, Limitée) ou de SEROQUEL (fumarate de quetiapine, AstraZeneca [Canada] Ltée). Les résultats sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 :

Comprimé de fumarate de quetiapine à libération immédiate 1 x (25 mg) Selon les valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique Coefficient de variation (CV) en %				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h.ng/mL)	398,417	379,032	105,14	99,41 - 111,21
	440,702	413,407		
	45,7	38,6		
ASC _I (h.ng/mL)	412,534	393,923	104,75	99,06 - 110,77
	457,940	430,194		
	47,0	39,3		
C _{max} (ng/mL)	98,241	95,549	102,62	94,93 - 110,94
	107,675	103,302		
	37,8	36,6		
T _{max} [§] (h)	1,00	1,00		
	0,50 - 3,00	0,50 - 3,00		
T _½ [€] (h)	5,23	5,30		
	29,3	36,2		

* Comprimé d'Abbott-Quetiapine à 25 mg à libération immédiate, Laboratoires Abbott, Limitée (Canada).

† Comprimé de Seroquel® (fumarate de quetiapine) à 25 mg à libération immédiate, AstraZeneca Canada Inc. (Ontario, Canada).

§ Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

** Selon une estimation calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés.

Schizophrénie

L'efficacité du fumarate de quetiapine (fumarate de quetiapine à libération immédiate) dans le traitement à court terme de la schizophrénie a été mise en évidence lors de trois essais contrôlés

de courte durée (six semaines), menés chez des patients hospitalisés répondant aux critères diagnostiques de la schizophrénie établis par le DSM-III-R.

1. Lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines (n = 361), portant sur cinq doses fixes de fumarate de quétiapine (75, 150, 300, 600 et 750 mg/jour, 3 f.p.j.), les quatre doses de fumarate de quétiapine les plus élevées ont été, en règle générale, plus efficaces que le placebo, selon le score total sur l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale* - Échelle abrégée d'appréciation psychiatrique), le groupe de psychoses de l'échelle BPRS et le score de gravité sur l'échelle CGI (*Clinical Global Impression* - Impression clinique globale). L'effet maximal a été observé à la dose de 300 mg/jour, alors que les effets des doses de 150 à 750 mg étaient généralement indiscernables. À une dose de 300 mg/jour, le fumarate de quétiapine s'est avéré supérieur au placebo selon l'échelle SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* - échelle d'évaluation de la symptomatologie négative).
2. Lors d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de six semaines (n = 286), sur l'administration de doses élevées (jusqu'à 750 mg/jour, 3 f.p.j.) et de faibles doses (jusqu'à 250 mg/jour, 3 f.p.j.) de fumarate de quétiapine, seuls les résultats du groupe recevant les doses élevées de fumarate de quétiapine (dose moyenne : 500 mg/jour) ont été généralement supérieurs à ceux du groupe sous placebo, selon le score total sur l'échelle BPRS, le groupe de psychoses de l'échelle BPRS, le score de gravité sur l'échelle CGI et l'échelle SANS.
3. Lors d'un essai comparatif de six semaines portant sur les doses et le schéma posologique (n = 618) où deux doses fixes de fumarate de quétiapine (450 mg/jour, 2 et 3 f.p.j. et 50 mg/jour, 2 f.p.j.) ont été administrées, seul le groupe recevant 450 mg/jour (225 mg, 2 f.p.j.) a obtenu des résultats généralement supérieurs à ceux du groupe recevant 50 mg/jour (25 mg, 2 f.p.j.) de fumarate de quétiapine, selon le score total sur l'échelle BPRS, le groupe de psychoses de l'échelle BPRS, le score de gravité sur l'échelle CGI et l'échelle SANS.

Les essais cliniques ont montré que le fumarate de quétiapine est efficace lorsqu'il est administré deux fois par jour, malgré une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Cette observation est confirmée par les données d'une étude de tomographie par émission de positons qui ont révélé que l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ par la quétiapine est maintenue pendant une période allant jusqu'à 12 heures. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement des épisodes maniaques a été établie lors de deux essais contrôlés par placebo, d'une durée de 12 semaines, au cours desquels le médicament a été administré en monothérapie à des patients répondant aux critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I du DSM-IV. Les patients inscrits à ces essais pouvaient présenter ou non des symptômes psychotiques; toutefois, ceux qui manifestaient des épisodes à cycles

rapides et des épisodes mixtes ont été exclus. Chaque groupe de chaque essai comprenait de 95 à 107 patients.

Lors de ces essais, le principal outil d'évaluation des symptômes d'épisodes maniaques a été l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale* - Échelle d'évaluation de la manie de Young). Les patients admis présentaient une vaste gamme de scores initiaux sur cette échelle (c.-à-d. de 18 à 58). Le principal critère d'évaluation a été l'écart entre le score total sur l'échelle YMRS obtenu le 21^e jour par rapport au score initial.

Lors des deux essais d'une durée de 12 semaines comparant le fumarate de quétiapine au placebo, le fumarate de quétiapine s'est révélé significativement supérieur au placebo dans le soulagement des symptômes maniaques. Parmi les patients ayant obtenu une réponse clinique, 87 % ont reçu des doses de fumarate de quétiapine se situant entre 400 et 800 mg par jour; lors des deux études, 52 % et 81 % des répondeurs ont reçu des doses se situant entre 600 et 800 mg par jour (posologie biquotidienne).

Dépression bipolaire

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire a été établie lors de quatre essais cliniques de 8 semaines contrôlés par placebo (n = 2 593). Ces essais cliniques regroupaient des patients atteints de trouble bipolaire I ou II, avec ou sans cycles rapides.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation du score total à l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) à la semaine 8, par rapport au score initial. Lors des quatre essais, le fumarate de quétiapine à 300 mg/jour et à 600 mg/jour a réduit les symptômes dépressifs de façon statistiquement significative par rapport au placebo. L'effet antidépressif du fumarate de quétiapine était statistiquement significatif à la semaine 1 (dans trois essais), à la semaine 2 (dans les quatre essais) et cet effet s'est maintenu durant les 8 semaines qu'a duré le traitement.

Soixante-quatre pour cent (64 %) des patients traités par le fumarate de quétiapine ont connu une amélioration d'au moins 50 % de leur score total à l'échelle MADRS comparativement à 46 % des patients sous placebo (p < 0,001). Le pourcentage de patients dont le score à l'échelle MADRS était ≤ 12 (rémission) a été de 62 % pour le fumarate de quétiapine, comparativement à 42 % pour le placebo (p < 0,001).

Il y a eu moins d'épisodes maniaques apparaissant durant le traitement avec l'une ou l'autre des doses de fumarate de quétiapine (3,0 %) qu'avec le placebo (5,0 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La quétiapine est un antagoniste de multiples récepteurs. Elle est dotée d'une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT_{1A} et 5HT₂ (CI₅₀ = 717 et 148 nM, respectivement), et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (CI₅₀ = 1 268 et 329 nM, respectivement), dans le cerveau. La quétiapine a une affinité moindre pour les récepteurs de la dopamine D₂ que pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂. Elle possède également une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁ (CI₅₀ = 30 nM) et les récepteurs α₁-adrénergiques (CI₅₀ = 94 nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques (CI₅₀ = 271 nM), mais aucune affinité notable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ni pour les récepteurs des benzodiazépines (CI₅₀ > 5 000 nM). La norquétiapine est un métabolite plasmatique actif chez l'humain. De façon similaire à la quétiapine, la norquétiapine est dotée d'une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂, dans le cerveau. La norquétiapine possède également une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et les récepteurs α₁-adrénergiques, mais son affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques et les récepteurs de la sérotonine 5HT₁ est plus faible. Aussi, la norquétiapine possède une forte affinité pour le transporteur de la noradrénaline (NET). Contrairement à la norquétiapine qui a une forte affinité pour les récepteurs muscariniques M₁, la quétiapine n'a pas d'affinité appréciable pour ces récepteurs.

La quétiapine est active lors des tests pharmacologiques mesurant l'activité neuroleptique, tels que le conditionnement d'évitement chez les primates. Elle inverse également les effets des agonistes dopaminergiques, comme l'ont montré des tests comportementaux et électrophysiologiques réalisés chez la souris, le rat, le chat et le singe. La quétiapine entraîne également, dans le cerveau, une élévation des concentrations d'acide homovanillique (HVA) et de 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPAC), des métabolites de la dopamine qui sont considérés comme des indices neurochimiques du blocage des récepteurs de la dopamine D₂. On ignore l'importance de la contribution de la norquétiapine (métabolite de la quétiapine) à l'activité pharmacologique de la quétiapine chez l'homme.

Lors des tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux (SEP), la quétiapine diffère des neuroleptiques standard et présente un profil atypique. La quétiapine n'entraîne pas d'hypersensibilité aux récepteurs de la dopamine D₂ suivant une administration prolongée. Elle ne provoque qu'une faible catalepsie aux doses efficaces permettant le blocage des récepteurs de la dopamine D₂. En administration prolongée, la quétiapine montre une sélectivité pour le système limbique en entraînant un blocage de la dépolarisation des neurones à dopamine mésolimbiques A10, mais pas des neurones à dopamine nigrostriés A9. Le risque de dystonie s'est révélé minimal suivant l'administration prolongée ou de courte durée de la quétiapine, chez des singes capucins sensibilisés à l'halopéridol ou n'ayant encore jamais été traités.

Pharmacologie des métabolites

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo* chez des modèles animaux, dans le but de déterminer leur affinité pour les récepteurs 5HT₂, D₁ et D₂. Les principaux métabolites, le sulfoxyde et l'acide mère, sont inactifs dans le plasma, sur le plan pharmacologique. Les métabolites 7-hydroxy et 7-hydroxy-N-

désalkylé sont actifs sur le plan pharmacologique, leur liaison aux protéines *in vitro* étant comparable ou supérieure à celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques maximales de ces métabolites représentent, respectivement, seulement 5 % et 2 % environ de la concentration à l'état d'équilibre de la quétiapine.

TOXICOLOGIE

Thyroïde

Des études d'une durée de quatre semaines ou plus, portant sur la toxicité de la quétiapine chez le rat, et une étude de deux ans sur l'action cancérogène de la quétiapine chez la souris ont montré que la quétiapine provoquait une augmentation, liée à la dose, du dépôt pigmentaire dans la glande thyroïde. On a administré des doses de 10 à 250 mg/kg à des rats et des doses de 75 à 750 mg/kg à des souris, ce qui représente, respectivement, de 0,1 à 3,0 et de 0,1 à 4,5 fois les doses maximales recommandées chez l'humain (en mg/m²). Le dépôt pigmentaire s'est révélé irréversible chez les rats. L'identité du pigment n'a pu être déterminée, mais celui-ci a été repéré en compagnie de la quétiapine dans les cellules folliculaires de l'épithélium thyroïdien. On ignore les effets fonctionnels et la pertinence de cette observation chez l'humain.

Cataractes

Chez des chiens recevant la quétiapine depuis 6 ou 12 mois, mais pas chez ceux traités pendant seulement un mois, des cataractes nucléaires sont apparues à la jonction des sutures postérieures dans le cortex externe du cristallin, à une dose de 100 mg/kg, soit 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m². Ce phénomène pourrait être dû à l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par la quétiapine. Suivant l'administration de doses répétées chez des chiens et des singes, la quétiapine a entraîné une réduction, liée à la dose, des taux de cholestérol plasmatiques, sans qu'il y ait toutefois de corrélation entre le taux de cholestérol plasmatique et les cataractes observées chez les chiens. Chez ces espèces, l'apparition du delta -8-cholestanol concorde avec l'inhibition d'une étape tardive de la biosynthèse du cholestérol. Lors d'une étude spéciale portant sur des chiennes traitées par la quétiapine, on a également observé une réduction de 25 % de la teneur en cholestérol du cortex externe du cristallin. Des cataractes d'origine médicamenteuse n'ont été notées chez aucune autre espèce, mais lors d'une étude d'une durée de un an menée chez des singes, on a observé des striations de la surface antérieure du cristallin chez 2 femelles sur 7, à la dose de 225 mg/kg, soit 5,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m².

Toxicité aiguë

On a mené des études sur l'administration d'une seule dose de quétiapine par voies orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats et par voie orale à des chiens. Les principaux signes cliniques observés chez les souris, les rats et les chiens, correspondant à l'activité pharmacologique du médicament, ont été les suivants : diminution de la motricité, ptose, perte du réflexe de redressement, tremblements, ataxie, prostration et convulsions. La dose de 250 mg/kg chez la souris et celle de 500 mg/kg chez le rat, administrées par voie orale, ont été les plus faibles doses entraînant le décès; chez les chiens, aucun animal n'est mort suivant l'administration par voie orale de la dose la plus élevée (750 mg/kg). La dose la plus élevée

administrée par voie parentérale n'ayant pas entraîné la mort chez la souris et le rat a été de 100 mg/kg.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Lors d'études portant sur l'administration de plusieurs doses à des rats, à des chiens et à des singes (voir le tableau 5 pour connaître les détails de chaque étude), les effets prévus d'un neuroleptique sur le système nerveux central ont été observés avec la quétiapine (p. ex., sédation aux doses plus faibles et tremblements, convulsions ou prostration aux doses plus élevées).

L'hyperprolactinémie, induite par l'activité antagoniste de la quétiapine ou de l'un de ses métabolites sur le récepteur de la dopamine D₂, a varié en intensité d'une espèce à l'autre, mais a été la plus marquée chez le rat. Ce phénomène a entraîné divers effets, notamment l'hyperplasie mammaire, une augmentation du poids de la glande pituitaire, une diminution du poids de l'utérus et une croissance accrue des femelles, qui ont été observés au cours d'une étude de 12 mois.

Des effets réversibles sur le fonctionnement et la morphologie du foie, correspondant à une induction enzymatique hépatique, ont été observés chez la souris, le rat et le singe.

Une hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde associée à des modifications des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes a été signalée chez le rat et le singe.

La pigmentation d'un certain nombre de tissus, en particulier de la thyroïde, n'a pas été associée à des effets morphologiques ou fonctionnels.

Des accélérations passagères de la fréquence cardiaque, sans répercussion sur la tension artérielle, ont été notées chez le chien.

Après six mois, on a observé des cas de cataracte sous-capsulaire associés à une inhibition de la biosynthèse du cholestérol dans le cristallin, chez des chiens recevant 100 mg/kg/jour de quétiapine. Aucune cataracte n'a été notée chez les rongeurs ou encore chez les macaques de Buffon recevant jusqu'à 225 mg/kg/jour de quétiapine. Lors des études cliniques menées chez l'humain, la surveillance n'a révélé aucune opacité cornéenne d'origine médicamenteuse.

Les études de toxicité n'ont révélé aucune baisse des taux des polynucléaires neutrophiles ou d'agranulocytose.

Cancérogénicité

Les résultats des études d'une durée de deux ans sur le pouvoir cancérogène de la quétiapine, menées chez des rats et des souris (ainsi que des études d'observation chez les souris), sont présentés au tableau 6.

Lors d'une étude menée chez le rat (administration de doses de 0, de 20, de 75 et de 250 mg/kg/jour), on a observé, à toutes les doses, une incidence accrue des adénocarcinomes mammaires chez les rates, consécutive à une hyperprolactinémie prolongée.

Chez le rat mâle (à la dose de 250 mg/kg/jour) et la souris mâle (aux doses de 250 et de 750 mg/kg/jour), on a constaté une fréquence accrue des adénomes bénins des cellules folliculaires de la thyroïde, associée à des mécanismes connus et propres aux rongeurs résultant d'une clairance hépatique accrue de la thyroxine.

Tableau 5 : Principales études de toxicité portant sur plusieurs doses de quétiapine

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N ^{bre} /groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Hla:(SD)/BR	Orale, gavage	4 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage	14	0 25 50 150	Ptose à toutes les doses. Baisse du gain pondéral à la dose de 150 mg/kg/jour. Augmentation du poids du foie et baisse du poids de l'utérus, de la rate et de la glande pituitaire, à toutes les doses. Baisse du poids du cœur et de l'épididyme à la dose de 150 mg/kg/jour. Changements touchant la glande métriale du déciduome à la dose de 50 mg/kg/jour.
Rat Hla:(SD)BR	Orale, gavage	6 mois de traitement et 4 semaines de sevrage	29	0 25 50 150	Ptose à toutes les doses. Baisse du gain pondéral aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour. Élévation du taux plasmatique de TSH et réduction du taux de T ₃ à la dose de 150 mg/kg/jour. Dépôt pigmentaire et hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour. Hypertrophie et hyperplasie de la glande mammaire, atrophie et/ou mucification de la muqueuse cervicale/vaginale, à toutes les doses. Augmentation du poids du foie à toutes les doses, avec vacuolisation hépatocellulaire à la dose de 150 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 25 mg/kg/jour.
Rat Crl:(WI)BR	Orale, gavage	12 mois de traitement et 5 semaines de sevrage	20	0 10 25 75 250	Hypoactivité, hyperprolactinémie et séquelles (à toutes les doses). Réduction de 27 % du gain pondéral, à la dose de 250 mg/kg/jour. Hépatomégalie aux doses de 75 et de 250 mg/kg/jour, vacuolisation des lipides hépatocytaires (liée à la dose) et hypertrophie centrolobulaire avec expression accrue du CYP 2B1/2 et du CYP 3A à la dose de 250 mg/kg/jour. Augmentation des taux de TSH et de T ₄ et hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à la dose de 250 mg/kg/jour. Pigmentation thyroïdienne à toutes les doses. Vacuolisation corticosurrénale, augmentation des cellules sécrétrices de glucagon dans le pancréas et augmentation des macrophages alvéolaires aux doses de 75 mg/kg/jour et plus.
Chien Beagle	Orale, comprimés	4 semaines	3	0 25 50 100	Motricité réduite, ataxie, somnolence, myosis, fréquence cardiaque accrue et hypothermie observés dans tous les groupes traités. En général, la fréquence était reliée à la dose et diminuait avec le temps. Tous les

					effets sont disparus à l'arrêt du traitement.
Chien Beagle	Orale, comprimés	6 mois de traitement et 8 semaines de sevrage	3 ou 4	0 25 50 100	Sédation passagère et fréquence cardiaque accrue et transitoire pendant 8 semaines au plus. Baisse du gain pondéral reliée à la dose. À la dose de 100 mg/kg/jour, on a observé une baisse de 13 à 26 % du taux plasmatique de cholestérol, des sutures postérieures proéminentes en Y, une enflure de la pointe des fibres cristalliniennes, des cataractes chez 3 femelles sur 8, une crise épileptiforme chez un animal, des secousses musculaires chez 4 chiens sur 8. Aucun effet indésirable n'a été noté à la dose de 50 mg/kg/jour.
Chien Beagle	Orale, comprimés	12 mois de traitement et 8 semaines de sevrage	4	0 10 25 50 100	Sédation, myosis, démarche anormale et tremblements musculaires aux doses de 25 mg/kg/jour ou plus, surtout au cours des dix premières semaines. Cataractes chez les animaux recevant 100 mg/kg/jour. Variations lenticulaires histopathologiques chez 5 chiens sur 8 recevant 50 mg/kg/jour. À la dose de 100 mg/kg/jour, 13 chiens sur 14 ont présenté des modifications lenticulaires histologiques conformes aux observations ophtalmologiques. De fins granules bruns ont été décelés dans les cellules épithéliales des glandes lacrymales, à toutes les doses.
Macaque de Buffon	Orale, gavage	13 mois	4	0, dose croissante pendant 4 semaines (une semaine à chaque palier), puis 43,5 pendant 52 semaines	On a observé des signes de sédation à partir de la 2 ^e semaine; la durée et la gravité de cet effet ont augmenté avec la dose. La dose de 43,5 mg/kg/jour a été considérée comme la dose maximale tolérée. Deux macaques ont présenté un comportement de fixation anormal. On a noté une réduction du taux de prolactine plasmatique. Aucune modification histopathologique liée au composé, aucun effet sur le taux de cholestérol plasmatique ni aucune modification ophtalmologique n'ont été signalés.
Macaque de Buffon	Orale, gavage	14 semaines	3	6, 12, 24, 36, 48, 60, 84, 108, 132, 150, 180, 225, 285 et 350. Doses croissantes, trois fois par jour (une semaine à chaque palier).	On a observé une sédation à partir de la dose de 24 mg/kg/jour, puis la durée et la gravité de cet effet ont augmenté avec la dose, jusqu'à la prostration à la dose de 225 mg/kg/jour. Les doses de 285 et 350 mg/kg/jour ont entraîné une baisse du poids corporel et de la consommation d'aliments, l'ataxie, une fréquence accrue de prostration et le décès d'un animal (à 350 mg/kg/jour). Réduction du nombre de globules rouges, du taux plasmatique de bilirubine, du taux de cholestérol (de 20 à 40 %, à la dose de 285 mg/kg) et de l'activité antéhypophysaire. Aucune modification histopathologique liée au composé n'a été observée.
Macaque de Buffon	Orale, gavage	56 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage	4	0, dose croissante pendant 4 semaines, puis doses de 25, de 100 et de	Fréquence et gravité des changements comportementaux, reliées à la dose. Aucun signe anormal à l'arrêt du médicament. Réduction de 40 à 60 % du taux plasmatique de cholestérol à la dose de 225 mg/kg/jour, avec présence de delta-8-cholestanol

				225 mg/kg/jour, trois fois par jour.	correspondant à 15 % du taux de cholestérol noté aux doses de 100 et de 225 mg/kg/jour. Pas d'opacité du cristallin. Modifications mineures du cristallin à toutes les doses, sans pathologie cristallinienne. Élévation passagère du taux de prolactine et hyperplasie mammaire légère (chez les mâles), réduction du taux de T ₃ et légère hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes aux doses de 100 et de 250 mg/kg/jour. Réduction du nombre de globules rouges, hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à la dose de 250 mg/kg/jour.
--	--	--	--	--------------------------------------	--

Tableau 6 : Études sur le pouvoir cancérogène de la quétiapine (et étude d'observation chez les souris)

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N ^{bre} /groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Souris C57B L/10jfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	90 jours	25	0, 50, 100, 200, 300, 400	Perte pondérale et aggravation de l'atrophie des canalicules séminifères aux doses de 100 mg/kg ou plus. Augmentation de volume des hépatocytes centrolobulaires aux doses de 200 mg/kg et plus. À la dose de 50 mg/kg, le seul effet noté a été une augmentation du poids du foie chez les femelles.
Souris C57B L/10jfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	90 jours	15	0, 300-800, 400-1 100 (Augmentation posologique maximale à la 6 ^e semaine)	Perte pondérale, augmentation du poids du foie et hypertrophie hépatocytaire dans les deux groupes recevant une dose. Baisse du poids des ovaires chez les femelles recevant des doses élevées et baisse du poids des testicules chez les mâles recevant des doses faibles et élevées. Réduction, liée à la dose, du nombre de corps jaunes chez les femelles recevant des doses faibles ou élevées. Basophilie accrue de la glande parotide, liée à la dose. Atrophie des canalicules séminifères, liée à la dose, chez les mâles. Présence de gouttelettes hyalines dans la vessie et pigmentation épithéliale dans les deux groupes.
Souris C57B L/10jfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	2 ans	100, 50, 50, 50, 50	0, 20, 75, 250, 750 (Augmentation posologique maximale à la 6 ^e semaine)	Pigmentation et hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes. Fréquence accrue d'adénomes bénins des cellules folliculaires thyroïdiennes (fréquence de 0, de 0, de 0, de 8 et de 58 % chez les mâles seulement, aux doses de 0, de 20, de 75, de 250 et de 750 mg/kg/jour, respectivement). Aucune autre augmentation de la fréquence tumorale. Autres changements non néoplasiques similaires à ceux observés dans les études d'observation.
Rat/Crl:(WI)BR	Orale, gavage	2 ans	100 50 50 50 50	0 20 75 250	Fréquence accrue d'adénocarcinomes mammaires dans tous les groupes de femelles (incidence de 10, de 26, de 22 et de 32 % chez les femelles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/jour, respectivement). Fréquence

					accrue d'adénomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles uniquement, aux doses de 250 mg/kg/jour (incidence de 6, de 6, de 0 et de 32 % chez des mâles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/jour, respectivement). Réductions significatives des fibromes sous-cutanés, des adénomes des cellules parafolliculaires thyroïdiennes, des polypes du stroma utérin et des carcinomes de la cavité buccale.
--	--	--	--	--	---

Reproduction et tératologie

Les résultats des études sur la reproduction et la tératologie, menées chez des rats et des lapins ayant reçu la quétiapine, sont présentés au tableau 7.

On a noté chez le rat des effets liés aux taux élevés de prolactine (réduction marginale de la fertilité chez les mâles et des fausses gestations, prolongation de la phase diœstrus, prolongation de l'intervalle précoïtal et baisse du nombre de grossesses), mais ces observations ne sont pas pertinentes chez l'humain, étant donné les différences existant entre les espèces relativement au contrôle des hormones dans la reproduction.

La quétiapine n'a exercé aucun effet tératogène.

Mutagénicité

Des études sur la toxicité génétique de la quétiapine montrent que cet agent n'est ni mutagène ni clastogène. On n'a décelé aucun signe de pouvoir mutagène lors des études sur la mutation directe (CHO-HGPRT) ou inverse (*Salmonella typhimurium* et *E. coli*) ou lors de deux études sur les aberrations chromosomiques (étude sur la clastogénèse des lymphocytes périphériques du sang humain et test du micronoyau sur des érythrocytes de la moelle osseuse du rat).

Tableau 7 : Études sur la reproduction et la tératologie avec la quétiapine

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N ^{bre} /groupe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité du mâle	Orale	Mâles traités pendant 14 semaines au total	Génération F ₀ : 1 ^{er} accouplement : 100 M, 200 F, 25 M, 50 F/groupe 2 ^e accouplement : 25 M, 50 F/groupe (groupes I et IV seulement)	0, 25, 50, 150 Mâles uniquement, jusqu'à la fin de la 1 ^{re} période d'accouplement	1 ^{er} accouplement : Baisse du gain pondéral et signes cliniques marqués, à toutes les doses de quétiapine. Baisse de la fertilité chez les mâles recevant 150 mg/kg/jour (intervalle précoïtal plus long avec la deuxième femelle). 2 ^e accouplement : Effets inversés sur la fertilité, aucune différence entre les animaux du groupe témoin et ceux du groupe recevant la quétiapine.
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité de la femelle	Orale	9 mois Génération F ₀ : traités jusqu'au 14 ^e jour précédant l'accouplement et jusqu'au 24 ^e jour du post-partum§	Génération F ₀ : 264 M/132 F 66 F/groupe 33 M/groupe - non traités Génération F ₁ : 239 F/120 M 50 F/groupe (49 dans le	0, 1, 10, 50 La dose de 50 mg/kg/jour a été réduite à 1 mg/kg/jour, du 17 ^e jour de la gestation† au 6 ^e jour du post- partum‡, pour	Inhibition du cycle œstral pendant le traitement, à la dose de 50 mg/kg/jour; chez les femelles, on a observé de fausses gestations ou une prolongation de la phase diœstrus, une prolongation de l'intervalle précoïtal et une baisse du nombre de grossesses. Légère baisse du gain pondéral pendant la gestation et l'allaitement chez les femelles recevant

		chez les animaux assignés à une portée	groupe I) 25 M/groupe	éviter de perdre la portée (génération F ₁ non traitée)	la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction de la génération F ₁ .
Rat Alpk:APfSD Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du 6 ^e * au 15 ^e jour de la gestation	Génération F ₀ : 22 F 22 F 22 F 22 F		Baisse du gain pondéral et signes cliniques d'effets indésirables aux doses de 50 et de 200 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie des fœtus. Baisse du poids des fœtus à la dose de 200 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies particulières du squelette associées à une baisse du poids fœtal, à la dose de 200 mg/kg/jour.
Rat Crj : Wistar Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Génération F ₀ : 13 F/groupe	0, 25, 50, 200	Signes cliniques d'effets indésirables à toutes les doses. Aucun effet sur la fonction reproductrice des mères ou le développement des fœtus, ni sur le comportement ou la fonction reproductrice des petits, à toutes les doses.
Lapin hollandais ceinturé Segment II Tératologie	Orale	28 jours; femelles traitées du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Génération F ₀ : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 25 50 100	Baisse du gain pondéral et signes cliniques d'effets indésirables à toutes les doses. Aucun effet sur la survie des fœtus. Réduction du poids fœtal à la dose de 100 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies particulières du squelette associées à une baisse du poids fœtal, à la dose de 100 mg/kg/jour.
Rat Alpk:APfSD Segment III Péri- et postnatal	Orale	44 jours; traités du 16 ^e jour de la gestation** au 21 ^e du post-partum§	Génération F ₀ : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 1 10 20	Baisse du gain pondéral pendant les deux premières semaines d'allaitement à la dose de 20 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie ou le développement des petits.

M = Mâle, F = Femelle

* jour du frottis positif pour le sperme (rats)/jour d'accouplement (lapins) = jour 0 de la gestation

** jour de l'accouplement = 1^{er} jour de la gestation

† jour du frottis positif pour le sperme = 1^{er} jour de la gestation

‡ jour de la parturition = 1^{er} jour après la mise bas

§ jour de la mise bas = 1^{er} jour du post-partum

RÉFÉRENCES

1. Arvanitis LA, Miller BG, Quetiapine Fumarate Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of 'Quetiapine fumarate' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
2. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, Study-Group. CI 204,636, an atypical antipsychotic : efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):158-69.
3. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1):111-21.
4. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1351-60.
5. Casey DE. 'Quetiapine fumarate' (quetiapine) : preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5(8):939-57.
6. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('quetiapine fumarate') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated partial response to conventional antipsychotic treatment. *International Clinical Pharmacology* 2000; 15(3):121-31.
7. Fabre LF, Arvanitis L, Pultz J, Jones VM, Malick JB, Slotnick VB. ICI 204,636, a novel atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther* 1995;17(3):366-78.
8. Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, Malick JB. Quetiapine fumarate: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112(2-3):293-8.
9. Hamner MB, Arvanitis LA, Miller BG, Link CGG, Hong WW. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with quetiapine fumarateTM (ICI 204,636). *Psychopharmacology Bull* 1996;32(1):107-10.

10. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J.
Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania - A 12-week, doubleblind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(5):573-85.
11. Migler BM, Warawa EJ, Malick JB.
Quetiapine fumarate: behavioural effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology* 1993; 112(2-3):299-307.
12. Peuskens J, Link CGG.
A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:265-73.
13. Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K.
Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use : a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Dec; 25(6):617-8.
14. Pullen RH, Palermo KM, Curtis MA.
Determination of an antipsychotic agent (ICI 204,636) and its 7-hydroxy metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Biomed Appl* 1992;573(1):49-57.
15. Saller CF, Salama AI.
Quetiapine fumarate: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112(2-3):285-92.
16. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG.
Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:549-57.
17. Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B.
Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007;1-14.
18. Swerdlow NR, Zisook D, Taaid N.
Quetiapine fumarate (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: similarities to clozapine. *Psychopharmacology* 1994; 114(4):675-8.
19. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR.
Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Bipolar I and II Depression: A Doubleblind, Placebo-controlled Study (The BOLDER II Study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600-9.

20. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M.
Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21(6):923-34.
21. Wetzel H, Szegedi A, Hain C, Weisner J, Schlegel S and Benkert O.
Quetiapine fumarate (ICI 204,636), putative "atypical" antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 1995; 119(2):231-8.
22. Monographie de SEROQUEL® (AstraZeneca Canada Inc.). N° de contrôle : 177458. Date de révision : 8 décembre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Abbott-Quetiapine comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée après l'obtention de l'autorisation de mise en marché d'Abbott-Quetiapine au Canada. Destiné aux consommateurs, il n'est qu'un résumé qui ne présente pas tous les renseignements concernant ce médicament. Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lisez ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre Abbott-Quetiapine. Conservez ce document jusqu'à ce que vous ayez pris tous vos comprimés Abbott-Quetiapine.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons de prendre ce médicament :

Abbott-Quetiapine (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est un médicament utilisé dans le traitement :

- des symptômes de la schizophrénie, tels que les hallucinations (entendre ou voir des choses qui n'existent pas), les fausses idées fixes, une méfiance inhabituelle ou un repliement affectif. Les patients peuvent aussi se sentir déprimés, anxieux ou tendus.
- des symptômes de manie associés au trouble bipolaire, tels que les pensées qui défilent, l'irritabilité, l'agressivité, l'agitation, un comportement impulsif ou une humeur excessivement exaltée.
- des symptômes de dépression associés au trouble bipolaire, tels que; la tristesse, le sentiment de culpabilité, le manque d'énergie, la perte d'appétit et/ou les troubles du sommeil.

Il peut vous être utile de dire à un ami ou à un parent que vous souffrez de ces symptômes et lui demander de lire le présent feuillet. Vous pouvez lui demander de vous prévenir s'il pense que vos symptômes s'aggravent ou si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Votre médecin vous a peut-être prescrit Abbott-Quetiapine pour une autre raison. Si vous avez des questions à ce propos, demandez-lui pourquoi il vous a prescrit Abbott-Quetiapine.

Abbott-Quetiapine ne guérira pas votre maladie, mais il pourra vous aider à prendre vos symptômes en charge et à vous sentir mieux.

Comment agit ce médicament :

Abbott-Quetiapine est un agent qui appartient à une classe de médicaments appelés « neuroleptiques atypiques ».

Les maladies qui touchent le cerveau, comme la schizophrénie et le trouble bipolaire, peuvent être dues au déséquilibre de certaines substances chimiques dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent être à l'origine de certains de vos symptômes. Les médecins et les

chercheurs ne sont pas tout à fait certains des causes de ces déséquilibres. Abbott-Quetiapine semble agir en rétablissant l'équilibre chimique dans le cerveau.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Abbott-Quetiapine si vous avez déjà eu une réaction allergique au fumarate de quétiapine ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui figurent sur la liste des « ingrédients non médicinaux » de ce feuillet.

L'ingrédient médicinal est :

Les comprimés d'Abbott-Quetiapine contiennent un ingrédient actif, le fumarate de quétiapine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés d'Abbott-Quetiapine renferment les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate dibasique de calcium dihydrate, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose 2910, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 400, povidone (K -30), eau purifiée, oxyde de fer rouge (comprimés à 25 mg), glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg et à 100 mg).

Les formes posologiques sont :

Comprimés pelliculés à 25 mg, à 100 mg, à 200 mg et à 300 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lors d'études portant sur Abbott-Quetiapine et sur divers médicaments de la classe à laquelle appartient Abbott-Quetiapine, l'utilisation de ces médicaments a été associée à une mortalité plus élevée chez les patients âgés atteints de démence. Abbott-Quetiapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Avant de commencer à prendre Abbott-Quetiapine, il est important d'informer votre médecin :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament que vous avez pris pour traiter votre maladie ou si vous croyez être sensible ou allergique à l'un ou l'autre des ingrédients d'Abbott-Quetiapine;
- si vous prenez ou prévoyez prendre d'autres médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, ainsi que des produits naturels ou à base de plantes médicinales. Certains médicaments peuvent modifier grandement l'action d'autres médicaments;
- si vous devenez enceinte ou si vous prévoyez le devenir pendant que vous prenez Abbott-Quetiapine;
- si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter pendant que vous prenez Abbott-Quetiapine. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Abbott-Quetiapine;
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues;
- si vous avez des problèmes de santé;
- si vous souffrez d'hypotension (tension artérielle basse) ou d'hypertension (tension artérielle élevée) ou si vous avez déjà subi un accident vasculaire cérébral (AVC);

- si vous, ou un membre de votre famille, avez des antécédents de problèmes avec la façon dont votre cœur bat, de maladie ou de problème cardiaque, ou si vous prenez des médicaments qui pourraient avoir un effet sur la façon dont votre cœur bat;
- si vous avez des antécédents de crises épileptiques;
- si vous souffrez de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète ou d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) pendant la grossesse;
- si vous avez des antécédents de maladie du foie ou des reins;
- si vous savez que vous avez déjà présenté une baisse du nombre de globules blancs, entraînée ou non par la prise d'autres médicaments;
- si vous faites des exercices vigoureux ou travaillez dans des endroits très chauds ou très ensoleillés;
- si vous présentez des facteurs de risque d'avoir des caillots sanguins tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge (plus de 65 ans), tabagisme, obésité, intervention chirurgicale majeure récente (p. ex. remplacement de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un déplacement en avion ou d'une autre raison, ou prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de constipation grave, d'une obstruction intestinale ou de toute autre maladie ayant eu un effet sur votre gros intestin.

Avertissez votre médecin aussitôt que possible si vous avez :

- de la fièvre, des symptômes semblables à ceux de la grippe, un mal de gorge ou toute autre infection, car cela pourrait être causé par un très faible nombre de globules blancs et nécessiter l'arrêt de la prise d'Abbott-Quetiapine et/ou l'administration d'un traitement;
- une constipation qui s'accompagne d'une douleur persistante à l'estomac, ou une constipation qui ne répond pas au traitement, car cela pourrait entraîner une obstruction plus grave de l'intestin.

Dans les études cliniques sur le fumarate de quetiapine et d'autres médicaments du même type, on a signalé un risque accru de décès chez les patients âgés atteints de démence et de troubles du comportement. Abbott-Quetiapine n'est pas approuvé pour cet usage.

Des cas de pancréatite (inflammation du pancréas) ont été signalés chez certains patients. Bon nombre de ces patients présentaient des facteurs connus pour être associés à la pancréatite, comme un taux élevé de triglycérides (une substance grasseuse dans le sang), des calculs biliaires et la consommation d'alcool.

Des cas de cardiomyopathie (affaiblissement du muscle cardiaque) et de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) ont été signalés chez certains patients; on ignore toutefois si le traitement par Abbott-Quetiapine est lié à ces problèmes.

Si vous êtes diabétique, il convient de vous faire suivre pour déceler toute aggravation du diabète.

Évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous connaissiez vos réactions à ce médicament. Abbott-Quetiapine peut entraîner la somnolence.

Idées suicidaires et aggravation de la dépression ou

d'une autre maladie mentale :

Si vous souffrez de dépression ou d'une autre maladie mentale, il est possible que vous ayez parfois envie de vous faire du mal ou de vous tuer. Ces pensées peuvent aller en augmentant au début du traitement étant donné que tous ces médicaments mettent du temps avant de faire effet; il faut habituellement environ deux semaines et parfois, plus encore.

Si jamais vous avez envie de vous faire du mal ou de vous tuer, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous tout de suite à l'hôpital.

Il peut vous être utile de dire à un membre de votre famille ou à un ami proche que vous êtes déprimé ou que vous souffrez d'un autre trouble mental et de lui demander de lire le présent feuillet. Vous pouvez lui demander de vous prévenir s'il pense que votre dépression ou votre autre trouble mental s'aggrave ou si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, des bébés nés d'une mère qui prenait du fumarate de quetiapine pendant la grossesse ont présenté des symptômes de sevrage graves nécessitant une hospitalisation. Parfois, ces symptômes peuvent disparaître spontanément. Toutefois, soyez prêt à obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence pour votre nouveau-né s'il a de la difficulté à respirer ou à boire, s'il est trop somnolent ou encore s'il présente une rigidité musculaire, un relâchement musculaire (comme une poupée de chiffon) ou des tremblements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Étant donné que certains médicaments peuvent modifier grandement la façon dont d'autres médicaments agissent, il est important d'informer vos médecins, dentistes et pharmaciens que vous prenez Abbott-Quetiapine. De plus, assurez-vous de leur indiquer si vous prenez ou envisagez de prendre d'autres médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, ainsi que des produits naturels ou à base de plantes médicinales.

Vous ne devriez pas consommer d'alcool pendant votre traitement par Abbott-Quetiapine, car l'association d'alcool et d'Abbott-Quetiapine pourrait intensifier les effets de l'alcool.

Si vous prenez des médicaments pour traiter l'anxiété, la dépression, l'épilepsie (comme la phénytoïne ou la carbamazépine), la tension artérielle élevée ou encore pour vous aider à dormir, ou si vous projetez d'arrêter prochainement de les prendre, signalez-le à votre médecin.

Les agonistes de la dopamine (par exemple, la lévodopa, un agent antiparkinsonien), peuvent diminuer l'effet d'Abbott-Quetiapine.

Abbott-Quetiapine est associée à des interactions avec les médicaments suivants : carbamazépine (anticonvulsivant), phénytoïne (anticonvulsivant), kétoconazole (antifongique) et inhibiteurs de la protéase (dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]).

Si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique), de la clarithromycine (antibiotique), de la néfazodone, de la thioridazine (neuroleptique), du diltiazem ou du vérapamil (des médicaments pour la tension artérielle) ou des médicaments qui peuvent causer la constipation, informez-en votre médecin. Vous devriez aussi signaler à votre médecin si vous prenez des médicaments qui ont un effet sur la façon dont votre cœur bat et à quelle vitesse, par exemple, des médicaments qui peuvent causer un déséquilibre électrolytique (faibles taux de potassium ou de magnésium) comme les diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau) ou certains antibiotiques (médicaments qui traitent les infections).

Effet sur les tests d'urine aux fins de dépistage de drogues :

Lorsque certaines méthodes de dépistage sont utilisées, Abbott-Quetiapine peut entraîner des résultats positifs pour la méthadone ou certains médicaments pour traiter la dépression, appelés antidépresseurs tricycliques, et ce, même si vous ne prenez pas ces agents. Le cas échéant, on recommande de confirmer les résultats en utilisant des tests plus spécifiques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Abbott-Quetiapine n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Dose habituelle :

Adultes

Afin qu'Abbott-Quetiapine puisse vous aider à vous sentir mieux, il est très important de le prendre tous les jours, selon les directives de votre médecin. Prenez le nombre exact de comprimés qu'il vous a prescrits, aux mêmes heures, tous les jours.

Posologie recommandée

Votre dose sera ajustée en fonction de votre réponse clinique et de votre tolérance au traitement.

Schizophrénie

La dose de départ habituelle est de 25 mg, deux fois par jour. L'intervalle posologique recommandé est de 50 à 800 mg/jour, en deux prises

Manie bipolaire

La dose de départ habituelle est de 50 mg, deux fois par jour. L'intervalle posologique recommandé est de 100 à 800 mg/jour, en deux prises.

Dépression bipolaire

Le schéma d'adaptation habituel de la posologie est le suivant : jour 1 : 50 mg, jour 2 : 100 mg, jour 3 : 200 mg et à partir du jour 4 : 300 mg en une prise. Votre médecin pourrait augmenter votre dose à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg par jour à partir du jour 8, selon votre réponse et votre tolérance au traitement. La dose maximale est de 600 mg par jour.

Il peut s'écouler un certain temps avant que votre état ne s'améliore. Vous devez vous attendre à ce que certains symptômes s'atténuent lentement pendant les premières semaines de traitement. N'arrêtez pas de prendre Abbott-Quetiapine et ne

changez pas l'horaire de prise des comprimés sans d'abord consulter votre médecin.

Si vous arrêtez brusquement de prendre Abbott-Quetiapine, vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage, tels que de l'insomnie (incapacité de dormir), des nausées et des vomissements.

Pour tirer profit au maximum de tous les bienfaits d'Abbott-Quetiapine, vous devez :

- continuer de le prendre tous les jours, et
- garder votre médecin au courant de votre état, que vous vous sentiez bien ou non.

Ainsi, votre médecin et vous serez certains que vous prenez la dose d'Abbott-Quetiapine qui vous convient le mieux.

Vous pouvez prendre Abbott-Quetiapine avec ou sans aliments.

Ne donnez pas Abbott-Quetiapine à une autre personne. Votre médecin a prescrit ce médicament pour votre usage exclusif.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

En cas de surdosage par Abbott-Quetiapine ou si vous croyez que vous ou une autre personne manifestez un effet secondaire grave d'Abbott-Quetiapine (notamment la somnolence, mais aussi des battements de cœur rapides, une sensation de tête légère et/ou des étourdissements, surtout lorsque vous vous levez rapidement à partir d'une position assise ou couchée), contactez immédiatement votre médecin ou un centre antipoison ou rendez-vous à la salle d'urgence du centre hospitalier le plus près de chez vous. N'oubliez pas d'apporter le flacon de médicament avec vous.

Dose oubliée :

Si l'oubli est remarqué dans les quelques heures, il faut prendre la dose dès que possible. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée depuis l'oubli, il faut sauter la dose manquée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut jamais prendre deux doses à la fois.

Voici quelques conseils pour vous aider à ne pas oublier de prendre chaque dose d'Abbott-Quetiapine :

- Prenez vos doses Abbott-Quetiapine aux mêmes heures chaque jour;
- Associez la prise d'Abbott-Quetiapine à des activités quotidiennes qui vous rappelleront de prendre votre médicament, par exemple, au repas ou au coucher;
- Servez-vous d'un pilulier pour séparer vos doses d'Abbott-Quetiapine, selon les jours de la semaine;

- Chaque fois que vous prenez une dose, notez l'heure et le jour sur un calendrier afin de vous rappeler quand prendre la prochaine dose d'Abbott-Quetiapine;
- Placez une note dans un endroit bien en évidence (p. ex., un miroir ou le réfrigérateur) pour vous rappeler de prendre Abbott-Quetiapine;
- Demandez à un ami ou à un membre de votre famille de vous faire penser qu'il est temps de prendre votre médicament.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Abbott-Quetiapine peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes.

On a observé des hausses de la glycémie (sucre dans le sang) et l'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) suivant la prise d'Abbott-Quetiapine. Quelques cas isolés de diabète ont également été signalés. Votre médecin pourrait effectuer un test sanguin pour vérifier votre taux de sucre dans le sang (glycémie) avant que vous commenciez à prendre Abbott-Quetiapine. Il pourrait aussi surveiller votre glycémie pendant toute la durée du traitement.

Parmi les effets secondaires le plus fréquemment observés avec Abbott-Quetiapine, surtout pendant la première semaine de traitement ou après une augmentation de la dose, on note les suivants : sensation de tête légère, étourdissements (symptômes d'hypotension orthostatique) et somnolence. Les étourdissements et la somnolence sont habituellement d'intensité légère et devraient disparaître avec le temps. Pour aider à prévenir ces effets, levez-vous lentement que vous soyez assis ou couché. Les étourdissements et la somnolence peuvent provoquer des chutes.

En position debout, l'hypotension est fréquente et peut entraîner des étourdissements ou une sensation de faiblesse (pouvant provoquer des chutes).

De plus, étant donné que la somnolence est un effet secondaire courant au début du traitement ou lorsque la dose est augmentée, prenez des précautions additionnelles si vous devez conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines ou entreprendre quoi que ce soit qui exige de la vigilance, jusqu'à ce que vous soyez sûr qu'Abbott-Quetiapine n'exerce pas cet effet sur vous.

La sécheresse de la bouche et la prise de poids ont également été signalées très fréquemment chez les patients prenant Abbott-Quetiapine. Votre médecin pourrait vous peser avant que vous commenciez à prendre Abbott-Quetiapine et surveiller votre poids pendant toute la durée du traitement.

À l'arrêt du traitement par Abbott-Quetiapine, on a signalé très fréquemment les symptômes de sevrage suivants : insomnie (incapacité de dormir), nausées, maux de tête, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de procéder à un sevrage graduel, sur une période d'au moins une ou deux semaines.

Voici d'autres effets secondaires courants : maux de tête, battements de cœur rapides, sensation de cœur qui bat fort, qui bat rapidement ou qui saute des battements, essoufflement,

constipation, troubles digestifs, faiblesse, enflure des bras et des jambes, fièvre, maux d'estomac ou douleurs abdominales, vomissements (surtout chez les personnes âgées), vision brouillée, rêves anormaux et cauchemars, irritabilité, augmentation de l'appétit, troubles de l'élocution et de la parole et changements dans les résultats des épreuves de laboratoire évaluant les fonctions du foie et de la thyroïde.

On a signalé des cas peu fréquents de difficultés à avaler, d'évanouissements (pouvant provoquer des chutes), de congestion nasale, de difficulté à uriner et de rythme cardiaque plus lent que la normale, pouvant survenir au début du traitement et être associés à une faible tension artérielle et à des évanouissements.

Chez un petit nombre de patients, on a également observé des modifications d'une partie de l'œil appelée cristallin. Bien qu'on ignore si ces modifications sont causées par Abbott-Quetiapine, il est possible que votre médecin vous conseille de subir un examen particulier de la vue, afin de maximiser l'usage sûr du médicament.

On a signalé de rares cas de diminution de la température corporelle (hypothermie), d'une association de fièvre, de symptômes semblables à ceux de la grippe, de mal de gorge ou de toute autre infection accompagnée d'un très faible nombre de globules blancs (un trouble appelé agranulocytose) et d'obstruction intestinale, ainsi que de patients marchant, parlant, mangeant ou faisant d'autres activités pendant leur sommeil.

Dans de très rares cas, ce type de médicament peut diminuer la capacité de l'organisme de régler la température corporelle. Par conséquent, évitez d'avoir trop chaud ou de vous déshydrater (lors d'exercices vigoureux par exemple ou en vous exposant à une chaleur extrême) pendant votre traitement par Abbott-Quetiapine.

Les effets secondaires survenant à une fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles) comprennent les symptômes de sevrage chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé Abbott-Quetiapine durant sa grossesse.

Les effets suivants, qui concernent les résultats des analyses de sang habituelles, peuvent aussi survenir lors d'un traitement par Abbott-Quetiapine :

- Diminution du nombre de globules blancs. Normalement, ce nombre revient à la normale à l'arrêt du traitement par Abbott-Quetiapine.
- Diminution du nombre de globules rouges, des cellules qui transportent l'oxygène dans le corps.
- Augmentation du nombre d'éosinophiles (un type de globules blancs), phénomène parfois observé en cas de réactions allergiques.
- Baisse du nombre de plaquettes (thrombocytopenie), des cellules qui aident à arrêter les saignements quand on se coupe.
- Augmentation du taux d'enzymes du foie. Normalement, cet effet s'estompe au fil du traitement par Abbott-Quetiapine.
- Changements de la quantité de substances grasses (taux de lipides, tels que les triglycérides et le cholestérol) dans le sang.
- Augmentation de la quantité de créatine phosphokinase, une substance que l'on trouve dans les muscles.

- Augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans le sang.
- Augmentation de la quantité d'hormone prolactine dans le sang. Dans de rares cas ($< 0,1\%$ et $\geq 0,01\%$), cette augmentation peut causer le gonflement des seins et la production inattendue de lait chez les femmes de même que chez certains hommes. Cette situation peut aussi nuire à la régularité des règles chez les femmes.
- Si vous présentez un taux sanguin élevé de prolactine et une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque accru de fractures attribuables à l'ostéoporose. Cela peut survenir tant chez les hommes que chez les femmes.

Une des choses les plus importantes que vous devez faire pour réduire le risque d'effets secondaires et bénéficier de l'efficacité d'Abbott-Quetiapine est de consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous manifestez un symptôme qui vous inquiète, même s'il ne semble pas lié au médicament ou n'est pas mentionné dans ce feuillet.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter immédiatement votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et demandez de l'aide d'urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très fréquent	Mouvements musculaires anormaux, y compris difficulté à amorcer un mouvement musculaire, tremblements, agitation ou raideurs musculaires qui ne sont pas accompagnés de douleurs		√
Fréquent	Apparition ou aggravation de la constipation	√	
Peu fréquent	Mouvements involontaires, principalement du visage ou de la langue (dyskinésie tardive)		√
	Symptômes de réaction allergique, tels qu'enflure et éruptions cutanées		√
	Syndrome des jambes sans repos (sensation désagréable dans les jambes)		√
	Crise convulsive (c.-à.-d. perte de conscience accompagnée d'une « crise » de secousses musculaires indépendante de votre volonté)		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter immédiatement votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et demandez de l'aide d'urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rare	Érection douloureuse et prolongée (pendant plus de 4 heures) du pénis		√
	Ensemble des symptômes suivants : forte fièvre, raideur musculaire, élévation marquée de la tension artérielle et/ou accélération des battements du cœur et baisse de la conscience (appelé syndrome malin des neuroleptiques)		√
	Caillots de sang : enflure, douleur et rougeur à un bras ou à une jambe, qui peut aussi être chaud(e) au toucher. Apparition soudaine d'une douleur thoracique, d'une difficulté à respirer et de palpitations cardiaques		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter immédiatement votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et demandez de l'aide d'urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	<p>Trouble du foie ou inflammation du foie avec ou sans jaunisse (un jaunissement de la peau/des paumes ou du blanc des yeux), urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit</p>		√
Très rare	<p>Anaphylaxie (forme grave de réaction allergique; les symptômes incluent l'enflure de la bouche, du visage, des lèvres et de la langue, une grande difficulté à respirer et un état de choc)</p>		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet secondaire imprévu pendant votre traitement par Abbott-Quetiapine, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Abbott-Quetiapine (fumarate de quetiapine) à la température ambiante, entre 15 et 30 °C et hors de la portée des enfants.

La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'emballage.
Si cette date est passée, ne prenez pas ce médicament.

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre Abbott-Quetiapine ou si vous remarquez que la date de péremption est dépassée, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Postal Locator 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse suivante : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Remarque importante : Ce feuillet mentionne certaines des situations où vous devez appeler le médecin pendant votre traitement par Abbott-Quetiapine, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans ce feuillet ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet d'Abbott-Quetiapine.

Ce document et la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être consultés en visitant le site Web <http://www.abbott.ca> ou en communiquant avec BGP Pharma Inc., Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1, au 1-800-699-9948.

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : 24 juillet 2015