

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **PRO-QUETIAPINE**

Comprimés de quétiapine

Comprimés à libération immédiate de 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine), voie orale

Antipsychotique

PRO DOC LTÉE
2925, boul Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9
www.prodoc.qc.ca

Date d'autorisation initiale :
Le 04 juin 2020
Date de révision :
Le 07 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261700

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Appareil locomoteur – Rhabdomyolyse	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Psychiatrie	03/2022
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Peau	03/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5. SURDOSAGE	8
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Cas particuliers	26
7.1.1 Grossesse.....	26
7.1.2 Allaitement.....	26
7.1.3 Enfants.....	26
7.1.4 Personnes âgées.....	27
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	28
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	28
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	29

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	39
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	43
8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	44
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	48
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	50
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	50
9.3	Interactions médicament-comportement	50
9.4	Interactions médicament-médicament	50
9.5	Interactions médicament-aliments	53
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	53
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	53
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	53
10.1	Mode d'action	53
10.2	Pharmacodynamie	53
10.3	Pharmacocinétique	55
11.	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	57
12.	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	57
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		58
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	58
14.	ESSAIS CLINIQUES	60
14.1	Essais cliniques, par indication	60
14.3	Étude de biodisponibilité comparative	62
15.	MICROBIOLOGIE	63
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	63
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	77
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		78

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Schizophrénie

PRO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est indiqué pour :

- le traitement des manifestations de la schizophrénie.

L'efficacité antipsychotique du fumarate de quétiapine a été établie lors d'essais contrôlés de courte durée (6 semaines) auprès de patients hospitalisés ([voir 14 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 manifestations de schizophrénie.

Trouble bipolaire

PRO-QUETIAPINE est indiqué en monothérapie pour :

- 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 auprès de patients souffrant d'un trouble bipolaire ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine administré pendant des périodes prolongées ou à titre prophylactique 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 auprès de patients atteints d'un trouble bipolaire I ou II ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population ([voir 7.1 Cas particuliers](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le fumarate de quétiapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1 Cas particuliers](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

PRO-QUETIAPINE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients — médicaux ou non — de la préparation ou aux constituants du contenant. Voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) pour connaître la liste complète des ingrédients.

3. ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence.

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités au moyen d'antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez les patients recevant un placebo.

L'analyse de 13 essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) et regroupant ce type de patients a révélé un risque de décès moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités au moyen du médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir [7.1.4 Personnes âgées – Emploi chez les patients âgés atteints de démence](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour connaître les considérations posologiques relatives aux cas particuliers, reportez-vous à la section [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Considérations posologiques dans les cas particuliers](#).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Schizophrénie

La dose initiale habituelle de PRO-QUETIAPINE est de 25 mg 2 f.p.j., avec augmentation progressive quotidienne par paliers de 25 à 50 mg 2 f.p.j. (selon la tolérance), jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 300 mg/jour administrée en 2 prises en l'espace de 4 à 7 jours.

D'autres ajustements posologiques pourront s'avérer nécessaires en fonction de la tolérance et de la réaction clinique du patient. Les ajustements posologiques doivent normalement être faits à intervalles d'au moins 2 jours. En effet, chez un patient type, il faut de 1 à 2 jours avant que la concentration de PRO-QUETIAPINE atteigne l'état d'équilibre. Lorsque des ajustements sont nécessaires, des doses progressives/dégressives de 25 à 50 mg 2 f.p.j. sont recommandées.

Les essais cliniques semblent indiquer qu'en général, l'éventail des doses efficaces se situe entre 300 et 600 mg/jour (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Toutefois, chez certains patients, la dose de 150 mg/jour peut suffire. L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée dans la schizophrénie.

La nécessité de poursuivre l'administration des médicaments pour la maîtrise des symptômes extrapyramidaux doit être réévaluée périodiquement, car dans l'éventail des doses cliniques, PRO-QUETIAPINE n'a pas été associé à des SEP survenant au cours du traitement.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire : Dose habituelle : La progression de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (voir [14 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 ajustements posologiques doivent être effectués en fonction de la tolérance et de la réaction clinique du patient.

Environ 85 % des patients ont manifesté une réaction favorable entre 400 et 800 mg/jour, et plus de 50 % des patients ont eu une réponse entre 600 et 800 mg/jour (chez ces derniers, la dose médiane moyenne durant la dernière semaine de traitement était 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 progression de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (*voir [14 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 quétiapine 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 réaction clinique du patient. L'efficacité antidépressive a été démontrée à des doses de 300 mg/jour et de 600 mg/jour de fumarate de quétiapine, 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.

PRO-QUETIAPINE doit être administré une fois par jour au coucher.

Considérations posologiques dans les cas particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de PRO-QUETIAPINE n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans (*voir [7.1 Cas particuliers](#)*), Santé Canada n'a pas autorisé d'indications dans cette population.

Personnes âgées : Dans les essais cliniques, 38 patients de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de maladies apparentées ont été traités par le fumarate de quétiapine (*voir [7.1 Cas particuliers](#)*). Compte tenu de l'expérience limitée avec ce produit chez les patients âgés et de la plus forte incidence de maladies et de médicaments concomitants, l'administration de fumarate de quétiapine chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions. Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne du fumarate de quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. Il est donc possible que l'ajustement de la dose doive se faire plus lentement, et que la dose thérapeutique quotidienne doive être inférieure à celle prescrite aux patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : La quétiapine est largement métabolisée par le foie (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)). Par conséquent, PRO-QUETIAPINE doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, en particulier durant la période initiale d'ajustement posologique. Chez ces patients, on devra instituer le traitement avec une dose initiale de 25 mg/jour, puis augmenter la dose par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à la dose efficace, en fonction de la réaction clinique et de la tolérance du patient. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier de PRO-QUETIAPINE chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave. Toutefois, si un traitement par PRO-QUETIAPINE est jugé nécessaire par le clinicien, le médicament doit être utilisé avec grande prudence dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)).

Insuffisance rénale : L'expérience clinique étant encore limitée, la prudence est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

4.4 Administration

PRO-QUETIAPINE ne doit être administré que par voie orale.

PRO-QUETIAPINE peut être administré avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose oubliée

Dans les cas d'oubli d'une dose pendant quelques heures, il faut la prendre le plus tôt possible. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée depuis l'oubli, il faut laisser faire la dose manquante et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Il ne faut jamais doubler la dose.

5. SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

Expérience

Essais cliniques : Dans un essai clinique, un décès a été signalé à la suite d'un surdosage de 13 600 mg de quétiapine en monothérapie. Toutefois, on a déjà rapporté que des patients ont

survécu à la suite de surdosages aigus allant jusqu'à 30 000 mg de quétiapine. La plupart des patients qui ont pris des doses excessives de quétiapine n'ont signalé aucun effet indésirable ou se sont rétablis complètement à la suite des manifestations signalées.

Expérience après la commercialisation du produit : Après la commercialisation, on a rapporté des cas de coma et de décès chez des patients qui ont pris une surdose de fumarate de quétiapine. La dose la plus faible soupçonnée d'être associée à un coma était de 5000 mg; le patient était complètement rétabli trois jours plus tard. La dose la plus faible signalée comme étant associée à un décès était de 6000 mg.

Il y a eu des cas d'allongement de l'intervalle QT avec des surdoses suivant la commercialisation du produit. Les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent être plus susceptibles de présenter les effets d'une surdose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 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, l'hypotension et les effets anticholinergiques).

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique de la quétiapine. En cas d'intoxication grave, la possibilité d'une polychimiothérapie doit être envisagée. Par ailleurs, il est recommandé d'appliquer les mesures de soins intensifs incluant le rétablissement et le maintien de la perméabilité des voies aériennes, une oxygénation et une ventilation pulmonaire efficaces ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire. Dans ce contexte, les rapports publiés de symptômes anticholinergiques indiquent que les effets graves sur le système nerveux central, y compris le coma et le délire, ont rétrocedé par suite de l'administration de physostigmine (1 à 2 mg) par voie intraveineuse, sous surveillance ECG continue. Si on utilise le salicylate de physostigmine, du sulfate d'atropine doit être disponible pour contrecarrer 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 dans le contexte du blocage des récepteurs alpha causé par la quétiapine).

Une surveillance et une supervision médicales étroites doivent être assurées jusqu'au rétablissement du patient.

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération immédiate / 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg	Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique. L'enrobage du comprimé contient : AD&C jaune n° 6 (comprimés à 25 mg), AD&C rouge n° 40 (comprimés à 25 mg et à 150 mg), AD&C bleu n° 2 (comprimés à 25 mg et à 150 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg et à 150 mg), polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés PRO-QUETIAPINE sont offerts dans les teneurs suivantes :

25 mg : Comprimé pêche, pelliculé, rond et biconvexe, portant l'inscription « QT » d'un côté et « > » de l'autre.

100 mg : Comprimé jaune, pelliculé, rond et biconvexe, portant l'inscription « $\frac{QT}{100}$ » d'un côté et « > » de l'autre.

150 mg : Comprimé jaune, pelliculé, rond et biconvexe, portant l'inscription « $\frac{QT}{150}$ » d'un côté et « > » de l'autre.

200 mg : Comprimé allant du blanc au blanc cassé, pelliculé, rond et biconvexe, portant l'inscription « $\frac{QT}{200}$ » d'un côté et « Σ » de l'autre.

300 mg : Comprimé en forme de capsule, pelliculé, rond et biconvexe, allant du blanc au blanc cassé, portant l'inscription « $\frac{QT}{300}$ » d'un côté et « Σ » de l'autre.

Chaque comprimé contient 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) comme ingrédient actif et les ingrédients inactifs suivants : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage contient :

25 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 3350 et talc.

100 mg : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol 3350 et talc.

150 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C rouge n° 40, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol 3350 et talc.

200 et 300 mg : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 3350, talc.

PRO-QUETIAPINE est offert en flacons de polyéthylène à haute densité (PEHD) de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées constituées d'un film de PVC/PVDC (chlorure de polyvinyle/chlorure de polyvinylidène) de 10 unités (boîte de 60 pour les comprimés à 25 mg et boîtes de 90 pour les comprimés à 100, 150, 200 et 300 mg).

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Régulation de la température corporelle : Le dérèglement de la capacité de l'organisme à réduire la température centrale a été attribué aux antipsychotiques (y compris au fumarate de quétiapine à libération immédiate). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients pouvant être exposés à des situations qui contribuent à une élévation de la

température centrale (p. ex. activité physique intense, exposition à une chaleur extrême), qui prennent déjà des médicaments ayant une activité anticholinergique ou qui sont prédisposés à la déshydratation ([voir 8.2 Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques – Pyrexie](#)).

Dépendance / tolérance : Des cas de mésusage, d'abus, de tolérance et/ou de dépendance physique à la quétiapine ont été signalés. Ces cas comprennent des patients adultes et adolescents utilisant de la quétiapine seule ou avec d'autres substances donnant lieu à un usage abusif. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de la quétiapine à des patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. On doit surveiller les patients étroitement pour détecter tout signe de mésusage ou d'abus de quétiapine (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, comportement toxicomaniaque), surtout s'ils présentent des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement) : Des symptômes de sevrage aigus, comme de l'insomnie, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, des étourdissements et de l'irritabilité, ont été signalés après l'arrêt brusque de la prise d'antipsychotiques, y compris de la quétiapine. Un retrait graduel au cours d'une période d'au moins une ou deux semaines est recommandé. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement.

Carcinogène et mutagène

Pour les données sur les animaux, [voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension et syncope : Comme pour les autres médicaments dont l'activité de blocage des récepteurs α 1-adrénergiques est forte, la quétiapine peut provoquer de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements, et parfois une syncope, en particulier durant la période initiale d'ajustement posologique. Ces troubles peuvent provoquer des chutes ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

On a observé des cas de syncope chez 1 % (35/4083) des patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine contre 0,3 % (3/1006) des patients du groupe sous placebo et 0,4 % (2/527) des patients du groupe témoin prenant des médicaments actifs. Il est possible de réduire le risque d'hypotension et de syncope par un ajustement posologique plus progressif en vue d'atteindre la dose cible ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). PRO-QUETIAPINE doit être administré avec prudence aux patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (p. ex. antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque

ou troubles de la conduction), de maladies vasculaires cérébrales ou d'autres affections les prédisposant à l'hypotension (p. ex. déshydratation, hypovolémie et traitement par des antihypertenseurs) ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

Allongement de l'intervalle QT : Au cours 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, des cas d'allongement de l'intervalle QT avec des doses thérapeutiques ont été signalés 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 que lors de surdoses ([voir 5 SURDOSAGE](#)). Tout comme avec les autres antipsychotiques, 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 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, notamment 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Myocardopathie et myocardite : Des cas de myocardopathie 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 myocardopathie 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. Les changements dans ces paramètres doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Élévation des taux de cholestérol et des triglycérides : Des cas très fréquents ($\geq 10\%$) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ($\geq 2,258$ mmol/L au moins à une occasion), de hausses du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ($\geq 6,2064$ mmol/L au moins à une occasion) 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 observés au cours du traitement à la

quétiapine dans des essais cliniques ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les changements lipidiques doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Dans des essais de courte durée contrôlés par placebo sur le traitement de la schizophrénie, les patients traités au moyen du fumarate de quétiapine ont présenté des augmentations moyennes des taux de cholestérol ou de triglycérides de 11 % et de 17 %, respectivement, par rapport aux valeurs de départ, alors qu'on a observé des baisses moyennes de ces taux chez les patients à qui on administrait un placebo. Le taux de cholestérol LDL n'a pas été mesuré pendant ces essais.

Dans des essais de courte durée contrôlés par placebo sur le traitement de la dépression bipolaire, le taux moyen de cholestérol s'est abaissé de 0,7 % par rapport au départ et le taux moyen de triglycérides s'est accru de 12 % par rapport au départ chez les patients sous fumarate de quétiapine 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 les autres antipsychotiques, de rares cas ($\geq 0,01$ % à $< 0,1$ %) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation d'un diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels), ont été signalés pendant un traitement à la quétiapine après sa commercialisation, parfois chez des patients sans antécédent d'hyperglycémie ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Dans des études cliniques portant sur la quétiapine, des hausses de la glycémie, de l'hyperglycémie ainsi que des cas occasionnels de diabète ont été signalés ([voir 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

L'évaluation de la relation entre l'administration d'un antipsychotique atypique et les troubles de la glycémie est complexe en raison de la possibilité d'un risque accru de diabète chez les patients souffrant de schizophrénie et de l'augmentation de l'incidence du diabète dans la population générale. Étant donné ces facteurs de confusion, la relation entre l'administration d'un antipsychotique atypique et les manifestations indésirables liées à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidée. Toutefois, les études épidémiologiques laissent entendre qu'il y aurait un risque accru de manifestations indésirables liées à l'hyperglycémie survenant au cours du traitement chez les patients à qui on administre un antipsychotique atypique. Il n'y a pas d'estimations précises du risque de manifestations indésirables liées à l'hyperglycémie chez les patients à qui on administre un antipsychotique atypique.

Les patients doivent subir un test de glycémie au début du traitement et périodiquement. Il faut surveiller les symptômes d'hyperglycémie chez tous les patients à qui on administre un antipsychotique atypique, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui commencent à présenter des symptômes d'hyperglycémie pendant un traitement avec un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résolue lorsqu'on a mis fin au traitement par antipsychotique atypique; cependant, certains patients ont dû continuer à prendre un antidiabétique malgré la fin du traitement avec le médicament soupçonné. On doit surveiller régulièrement les patients ayant un diagnostic établi de diabète qui commencent un traitement par antipsychotique atypique pour déceler une détérioration de l'équilibre glycémique.

Gain pondéral : Dans les essais cliniques contrôlés (jusqu'à 6 semaines) 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). Dans des essais de prolongation, ouverts, au cours desquels le fumarate de quétiapine a été administré en monothérapie, 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. Le changement pondéral en fonction du temps ne semble pas dépendre de la dose de fumarate de quétiapine ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu de la manie bipolaire (d'une durée allant jusqu'à 12 semaines), le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine était de 1,8 kg comparativement à une perte de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients prenant le placebo. Chez les patients qui se sont rendus au terme des 12 semaines de traitement, le gain pondéral moyen associé au fumarate de quétiapine était de 2,8 kg.

Dans des essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu de la dépression bipolaire (8 semaines), le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine était 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu, un gain pondéral (≥ 7 % par rapport aux données de départ) a été constaté chez 9,6 % des patients à qui on administrait 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le poids des patients doit être vérifié au début du traitement et de manière périodique 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 à qui on administrait du fumarate de quétiapine comparativement à 2,6 % (51/1968) des patients sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des augmentations du taux de prolactine ont été observées dans les essais cliniques portant sur la quétiapine, bien que ces essais étaient menés sur des rats. Comme cela est souvent le cas avec des composés qui stimulent la libération de prolactine, l'administration de quétiapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez les rats. Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains sur le plan de la prolactine, la signification clinique de ces observations reste floue. À ce jour, aucune étude clinique ni épidémiologique n'a mis en évidence une association entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et l'oncogenèse mammaire. Les expérimentations sur culture tissulaire indiquent cependant qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont liés à la prolactine *in vitro*, ce qui pourrait être un facteur d'importance si la prescription de ces médicaments est envisagée chez des patients présentant des antécédents de cancer du sein.

Les manifestations possibles associées à l'augmentation du taux 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.

Dans l'essai clinique où de multiples doses fixes ont été administrées à des patients schizophrènes, il n'y avait aucune différence à la fin de l'étude quant aux taux de prolactine entre le placebo et le fumarate de quétiapine, sur toute la gamme de doses recommandées.

Hypothyroïdie : Les essais cliniques sur le traitement de la schizophrénie ont démontré que le fumarate de quétiapine est associé à une baisse liée à la dose du taux de thyroxine libre et totale (T_4). En moyenne, le fumarate de quétiapine a été associé à une réduction moyenne de 20 % du taux de T_4 (libre et totale). Quarante-deux pour cent des patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine ont présenté une réduction d'au moins 30 % du taux de T_4 totale et

7 % ont présenté une réduction d'au moins 50 %. La réduction maximale du taux de thyroxine est survenue généralement au cours des deux à quatre premières semaines de traitement par le fumarate de quétiapine. Ces réductions 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 ni à des signes ou symptômes cliniques d'hypothyroïdie. Environ 0,4 % (12/2595) des patients traités au moyen du fumarate de quétiapine (résultats groupés des études chez des patients schizophrènes et des patients atteints de manie bipolaire) ont présenté des augmentations persistantes de TSH, et 0,25 % des patients ont été traités par thérapie thyroïdienne substitutive (*voir* [8 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 attribuables au surdosage d'autres médicaments ou aux symptômes d'autres maladies, notamment une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Dysphagie et pneumonie d'aspiration : Dysphagie et pneumonie d'aspiration ont été signalées avec la quétiapine. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie avec la pneumonie d'aspiration, la quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (*voir* [7.1 Cas particuliers](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Constipation et occlusion intestinale : La constipation représente un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été signalés 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* [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Les patients qui présentent une occlusion 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 antipsychotiques tels que la quétiapine. Comme pour les autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable ne semblait pas proportionnel à la dose et n'était pas lié à la durée du traitement.

Hématologie

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose : Les données tirées des essais cliniques et de l'utilisation du produit après sa commercialisation font état de manifestations de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose (neutropénie grave s'accompagnant d'une infection) pendant l'administration d'antipsychotiques, y compris du fumarate de quétiapine. Il est recommandé de procéder à une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement au fumarate de quétiapine, et périodiquement par la suite, tout au long du traitement.

Des cas peu courants de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) ont été signalés lors d'essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo 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 avec la quétiapine. Il n'y avait pas de relation dose-effet apparente. 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; elle doit être prise en charge lorsque que la situation clinique l'indique. De rares cas d'agranulocytose ont été observés chez l'ensemble des patients à qui on administrait la quétiapine au cours des essais cliniques ainsi qu'après la commercialisation du produit (y compris des cas mortels). Des cas d'agranulocytose ont été observés également chez les patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque préexistants. Des cas d'agranulocytose ont été signalés également avec d'autres agents de la même classe ([voir 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Les facteurs de risque possibles de leucopénie et de neutropénie comprennent une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients qui présentent ces facteurs, il faut procéder à des mesures fréquentes de la formule sanguine complète au cours des premiers mois de traitement et arrêter l'administration de PRO-QUETIAPINE au premier signe d'un déclin de la numération leucocytaire en l'absence d'autres facteurs causals. Les patients atteints de neutropénie doivent être surveillés de près pour évaluer la présence de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection et être traités rapidement le cas échéant. Il faut cesser le traitement au moyen de PRO-QUETIAPINE chez les patients atteints de neutropénie grave (numération absolue des neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) et surveiller leur numération leucocytaire jusqu'au rétablissement de celle-ci ([voir 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#) et [8.5 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 les antipsychotiques, dont le fumarate de quétiapine. Lorsqu'on prescrit PRO-QUETIAPINE, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : On a observé une diminution de la clairance du fumarate de quétiapine en présence d'insuffisance hépatique légère (*voir* [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)). Dans les cas d'insuffisance hépatique légère, entreprendre le traitement avec 25 mg/jour. Ensuite, on peut augmenter la dose par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à la dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réaction du patient. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier de quétiapine chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave. Toutefois, si le clinicien juge qu'un traitement au fumarate de quétiapine est nécessaire, le médicament doit être utilisé avec grande prudence dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (*voir* [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Élévations des transaminases : Au cours des essais cliniques précédant la commercialisation, le traitement par le fumarate de quétiapine a été associé à une élévation des transaminases hépatiques, plus particulièrement l'ALT. Dans une base de données provenant d'essais cliniques, des 1 892 patients schizophrènes traités au moyen du fumarate de quétiapine et dont les taux de départ d'ALT étaient inférieurs à 60 UI/L, 5,3 % (101/1 892) présentaient, au cours du traitement, des taux d'ALT dépassant 120 UI/L, 1,5 % (29/1 892) des taux supérieurs à 200 UI/L et 0,2 % (3/1 892) des taux au-dessus de 400 UI/L. Aucun patient ne présentait des valeurs supérieures à 800 UI/L. Aucun des patients à qui on administrait la quétiapine présentant des taux élevés de transaminases n'a manifesté de symptomatologie clinique associée à une insuffisance hépatique. La plupart des élévations des taux de transaminases ont été observées au cours des deux premiers mois de traitement. La majorité ont été passagères (80 %) pendant la poursuite du traitement au moyen du fumarate de quétiapine. Sur les 101 patients traités avec du fumarate de quétiapine dont les taux enzymatiques ont augmenté à plus de 120 UI/L, 40 ont arrêté le traitement alors que leur taux d'ALT était toujours élevé. Chez 114 patients à qui on administrait la quétiapine ayant un taux d'ALT de départ supérieur à 90 UI/L, un seulement a connu une élévation au-dessus de 400 UI/L.

Lors des essais portant sur le traitement des troubles bipolaires, les proportions de patients présentant une élévation des transaminases de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale

était d'environ 1 %, chez les patients à qui on administrait le fumarate de quétiapine comme chez ceux qui avaient pris le placebo.

Il faut administrer la quétiapine avec précaution chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants, ceux qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques 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 durant la période de postcommercialisation. 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 durant la période de postcommercialisation.

Chez les patients ayant une fonction hépatique anormale, connue ou soupçonnée, avant l'instauration du traitement à la quétiapine, il est recommandé de procéder à une évaluation clinique standard, et de mesurer en particulier les taux de transaminases. La réévaluation clinique à intervalles réguliers des taux de transaminases est recommandée chez ces patients, de même que chez ceux qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'une maladie hépatique d'apparition récente, pendant le traitement à la quétiapine ([voir 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Pancréatite : Des cas de pancréatite ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les rapports post-commercialisation, de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus pour être associés à la pancréatite, comme l'hypertriglycéridémie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)), les calculs biliaires et la consommation d'alcool.

Appareil locomoteur

Rhabdomyolyse : La quétiapine peut causer une rhabdomyolyse aux doses recommandées, et en l'absence de syndrome malin des neuroleptiques (SMN). De graves effets ont été signalés, notamment le syndrome des loges, l'insuffisance rénale aiguë et le décès. Envisager une interruption du traitement en cas d'élévation marquée de la créatine kinase ou de présomption ou de diagnostic de myopathie.

Neurologie

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le syndrome malin des neuroleptiques est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'administration d'antipsychotiques, dont la quétiapine.

Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération de la santé mentale, ainsi que des signes d'instabilité neurovégétative (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). Les autres signes peuvent comprendre une hausse de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Pour poser un diagnostic, il importe d'identifier les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale, etc.) et des signes ou des symptômes extrapyramidaux non traités ou traités insuffisamment. 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 de tout médicament antipsychotique, y compris la quétiapine, ainsi que l'abandon des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant, le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale, de même que le traitement de tous problèmes médicaux concomitants graves pour lesquels il existe des traitements particuliers. Il n'y a pas actuellement de consensus quant au traitement pharmacologique spécifique du SMN non compliqué.

La décision de réinstaurer un antipsychotique dans le schéma thérapeutique des patients ayant récupéré d'un SMN doit être mûrement réfléchi. En outre, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison du risque de récurrence du SMN.

Dyskinésie tardive (DT) et symptômes extrapyramidaux (SEP) : La dyskinésie tardive est un syndrome potentiellement irréversible consistant en mouvements dyskinétiques involontaires, qui peut se développer chez les patients qui prennent des antipsychotiques, y compris la quétiapine. Bien que la prévalence de ce syndrome semble plus élevée chez les sujets âgés, en particulier chez les femmes, il est impossible de se fier aux estimations pour déterminer quels patients risquent d'être atteints d'une dyskinésie tardive.

Lors d'études contrôlées par placebo menées auprès de patients schizophrènes ou atteints de manie bipolaire, l'incidence des SEP était comparable à celle observée avec le placebo, et ce, pour toute la gamme posologique thérapeutique recommandée. Selon une hypothèse, les médicaments comportant un risque moins important de SEP auraient également moins de

risque de provoquer une dyskinésie tardive. Cette relation suggère que la quétiapine est moins susceptible que les agents antipsychotiques typiques d'induire une dyskinésie tardive chez les patients schizophrènes ou atteints de manie bipolaire. Dans des études de courte durée et contrôlées par placebo portant sur la dépression bipolaire, l'incidence des SEP était plus élevée dans le groupe sous quétiapine que dans le groupe sous placebo (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

On estime que le risque de dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent proportionnellement à la prolongation de la durée du traitement et à l'augmentation de la dose totale cumulative des antipsychotiques administrés. Cependant, le syndrome peut se manifester, quoique bien plus rarement, après l'administration de faibles doses pendant des périodes relativement brèves.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pour les cas confirmés de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse s'atténuer partiellement ou même disparaître à l'arrêt du traitement antipsychotique. En soi, l'antipsychotique peut supprimer (ou partiellement supprimer) les signes et symptômes du syndrome et, par conséquent, masquer le processus pathologique sous-jacent. L'effet de cette suppression des symptômes sur l'évolution au long cours du syndrome demeure inconnu.

À la lumière de ces observations, la quétiapine doit être prescrite de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Le traitement antipsychotique de longue durée doit en général être réservé aux patients qui semblent souffrir d'une maladie chronique réagissant favorablement aux antipsychotiques, et pour lesquels d'autres traitements, aussi efficaces mais potentiellement moins nuisibles, ne sont pas disponibles ou appropriés. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé, la dose la plus faible et la durée la plus courte du traitement produisant une réaction clinique satisfaisante doivent être préconisées. La nécessité de poursuivre le traitement doit en outre être réévaluée périodiquement.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient prenant de la quétiapine, il faut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement. Il se peut que certains patients doivent prendre du fumarate de quétiapine en dépit de ces symptômes de dyskinésie. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent aussi s'aggraver ou apparaître après l'arrêt du traitement (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Crises épileptiques : Les essais cliniques contrôlés n'ont révélé aucune différence quant à l'incidence des crises convulsives chez les patients schizophrènes recevant de la quétiapine ou un placebo (incidence de 0,4 % ou 3 crises par 100 années-patients pour les patients à qui on administrait la quétiapine, contre 0,5 % ou 6,9 crises par 100 années-patients avec le placebo). Néanmoins, comme c'est aussi le cas pour les autres antipsychotiques, la prudence est de

rigueur chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques ou présentant des affections associées à un seuil convulsif abaissé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Apnée du sommeil : Depuis la commercialisation du produit, on a signalé des cas d'apnée du sommeil et de troubles connexes chez des patients avec et sans antécédents d'apnée du sommeil. Certains cas se sont améliorés, voire résorbés à l'arrêt du traitement par la quétiapine ou grâce à une réduction de la dose. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil et/ou qui reçoivent également des agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC). Dans les cas graves ou persistants, il faut songer à réduire la dose de quétiapine ou à cesser graduellement le traitement pour envisager d'autres options thérapeutiques (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Effets anticholinergiques (muscariniques)

Retard de la miction et rétention urinaire : Après la commercialisation du produit, des cas de rétention urinaire ont été rapportés chez des patients traités par la quétiapine avec ou sans de tels antécédents. Certains cas de rétention urinaire grave ont nécessité l'hospitalisation et un cathétérisme. PRO-QUETIAPINE est doté de propriétés anticholinergiques. Lorsqu'il est employé seul aux doses thérapeutiques recommandées, en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en dose excessive, il peut se produire des effets indésirables médicamenteux comme une rétention gastrique ou urinaire. Il faut donc prescrire PRO-QUETIAPINE avec prudence aux patients qui présentent ou ont déjà présenté une rétention urinaire, qui ont des facteurs de risque de rétention urinaire (p. ex. hyperplasie bénigne de la prostate [HBP]), qui sont atteints d'affections prédisposant à une occlusion intestinale (voir

7 MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Constipation et occlusion intestinale) ou d'affections gastro-intestinales connexes, dont la pression intraoculaire est élevée ou qui présentent un glaucome à angle fermé, de même que chez ceux qui sont incapables de communiquer leurs symptômes (p. ex. patients ayant un déficit cognitif). Il faut également prescrire PRO-QUETIAPINE avec prudence chez les patients qui reçoivent des agents à effet anticholinergique pouvant altérer la miction. Advenant des signes ou des symptômes de rétention urinaire, il faut songer à réduire la dose de PRO-QUETIAPINE ou à en cesser graduellement l'administration pour envisager d'autres options thérapeutiques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [5 SURDOSAGE](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice

La somnolence a été un effet indésirable très fréquent chez les patients qui prenaient de la quétiapine, en particulier au cours de la période initiale d'ajustement posologique. La

quétiapine pouvant avoir des effets sédatifs et altérer les aptitudes motrices, les patients doivent 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 que le traitement à la quétiapine n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance. La somnolence peut provoquer des chutes.

Ophthalmologie

Cataractes : L'apparition de cataractes a été observée en association avec le traitement à la quétiapine dans des études prolongées sur 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 avec le fumarate de quétiapine, sans qu'il ait toutefois été possible d'établir un lien de causalité avec ce dernier. La possibilité de modifications cristalliniennes pendant l'administration prolongée du fumarate de quétiapine chez l'humain n'est donc pas pour l'instant à exclure. Des examens ophtalmologiques (p. ex. lampe à fente) avant ou peu après l'instauration du traitement au fumarate de quétiapine, puis tous les 6 mois, sont recommandés. Si des modifications cliniquement significatives du cristallin associées à PRO-QUETIAPINE sont observées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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 sur la dépression bipolaire traitée avec le fumarate de quétiapine, la fréquence d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires apparaissant durant le traitement, telle que mesurée par le *Columbia Analysis of Suicidal Behaviour*, était de 1,5 % pour les patients sous fumarate de quétiapine et de 2,0 % pour les patients sous placebo.

La FDA a effectué une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez environ 4400 enfants et 77 000 adultes ayant reçu des antidépresseurs en raison de troubles psychiatriques. Selon celle-ci, le risque de comportements suicidaires chez les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 25 ans est plus élevé avec les antidépresseurs qu'avec le placebo.

Selon une méta-analyse effectuée par la FDA sur divers essais cliniques contrôlés par placebo menés chez environ 4400 enfants et 77 000 adultes atteints de troubles psychiatriques. Selon celle-ci, le risque de comportements suicidaires chez les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 25 ans est plus élevé avec les antidépresseurs qu'avec le placebo.

Fonction rénale

À l'exception d'une étude portant sur une faible dose unique (subclinique) (*voir* [10.3 Pharmacocinétique – Population et cas particuliers](#)), les données sur l'administration du fumarate de quétiapine à des insuffisants rénaux sont rares. PRO-QUETIAPINE doit donc être administré avec prudence dans les cas connus d'insuffisance rénale, en particulier au cours de la période initiale d'ajustement posologique (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau

Des réactions cutanées graves pouvant mettre la vie en danger, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème polymorphe et des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalés chez des patients exposés à la quétiapine. Ces réactions se manifestent généralement par l'un des symptômes suivants ou plus : éruption cutanée étendue pouvant être prurigineuse ou pustuleuse, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et parfois éosinophilie ou neutrophilie. En présence de telles réactions, il faut cesser le traitement par la quétiapine.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Il y a lieu de signaler aux patientes qu'elles doivent prévenir leur médecin traitant si elles deviennent enceintes ou envisagent une grossesse pendant le traitement à la quétiapine. L'efficacité et l'innocuité de la quétiapine pendant la grossesse n'ont pas été établies. À la suite de certaines grossesses pendant lesquelles le fumarate de quétiapine avait été utilisé, on a signalé des symptômes de sevrage néonataux.

Par conséquent, le fumarate de quétiapine ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf si les bienfaits attendus chez la mère surpassent considérablement les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Des rapports de cas d'excrétion de quétiapine 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 qu'elles s'abstiennent d'allaiter pendant le traitement à la quétiapine.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

Un gain pondéral a été observé chez les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Le gain pondéral peut être associé à des variations défavorables d'autres paramètres métaboliques (p. ex. métabolisme du glucose et des lipides), indépendamment de tout effet particulier d'un médicament. 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 associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ainsi que les effets indésirables observés sur les autres paramètres métaboliques 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 à la quétiapine que chez ceux qui prennent un placebo. De plus, la stimulation de l'appétit, la hausse du taux sérique de prolactine, les vomissements, la rhinite et la syncope faisaient partie des catégories de fréquence plus élevées chez les patients de moins de 18 ans traités à la quétiapine que chez les adultes. En effet, la stimulation 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 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants](#)).

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.

Nouveau-nés : Les nouveau-nés exposés à PRO-QUETIAPINE ou à d'autres antipsychotiques pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Ces complications étaient de gravité variable; dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, tandis que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû recevoir un soutien prolongé à l'unité des soins intensifs ou être hospitalisés pendant une période prolongée.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de maladies apparentées, et ayant reçu de la 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 surcroît, cette population souffrant plus souvent de troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires et du système nerveux central, et ayant plus souvent recours à des médicaments concomitants, l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Emploi chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale : Les patients âgés atteints d'une psychose liée à la démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques présentent un risque accru de décès. Une méta-analyse de 13 essais contrôlés portant sur divers antipsychotiques atypiques a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques, y compris le fumarate de quétiapine, que chez les patients recevant un placebo.

Dans deux essais contrôlés par placebo où cette population de patients recevait de la quétiapine par voie orale, on a observé une incidence de mortalité de 5,5 % chez les patients traités par la quétiapine, comparativement à 3,2 % chez les patients sous placebo.

PRO-QUETIAPINE n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence.

Troubles cérébrovasculaires : Un risque accru d'événements cérébrovasculaires a été observé dans la population de patients atteints de démence à l'administration de certains antipsychotiques 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. Le fumarate de quétiapine n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

Angiopathie : La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque ou des antécédents d'AVC.

Dysphagie : La prise d'antipsychotique a été associée à un trouble de la motilité œsophagienne et à de l'aspiration. La pneumonie d'aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout dans les cas de maladie d'Alzheimer avancée. La prudence s'impose lorsqu'on administre de la quétiapine ou un autre antipsychotique à des patients présentant des risques de pneumonie par aspiration (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La fréquence des manifestations indésirables indiquées représente le pourcentage de personnes ayant éprouvé au moins une manifestation indésirable survenant au cours du

traitement et appartenant à un des types énumérés ci-dessous. Ont été considérées comme des manifestations indésirables survenant au cours du traitement les réactions survenues pour la première fois au cours du traitement et celles qui se sont aggravées pendant le traitement, après l'évaluation initiale.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés à l'administration de la quétiapine dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit ($\geq 10\%$) sont : somnolence, étourdissements, sécheresse buccale, 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le prescripteur doit être conscient que les chiffres présentés dans les tableaux ne peuvent être utilisés pour prédire l'incidence des effets secondaires en pratique médicale courante, car les caractéristiques et autres facteurs relatifs au patient y diffèrent de ceux rencontrés dans les essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent pas être comparées aux chiffres obtenus dans d'autres investigations cliniques portant sur différents traitements, différents emplois et auxquels ont participé différents investigateurs. Les chiffres cités fournissent cependant au prescripteur une base utile pour évaluer le rôle relatif du médicament et des facteurs non médicamenteux dans l'incidence des effets secondaires sur les populations étudiées.

Manifestations indésirables associées à l'arrêt du traitement

Essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo

Schizophrénie : Globalement, 3,9 % des patients traités à la quétiapine (à libération immédiate) (n = 510) ont dû arrêter le traitement pour cause de manifestations indésirables contre 2,9 % des patients à qui on administrait un placebo (n = 206). La somnolence, responsable du plus grand nombre de retraits du traitement à la quétiapine, a provoqué le retrait de quatre patients du groupe 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 qui prenaient de la quétiapine contre 0,5 % des patients du groupe sous placebo.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire : Les arrêts du traitement motivés par des manifestations indésirables sont survenus à des fréquences semblables pour le fumarate de quétiapine (5,7 %) et le placebo (5,1 %).

Dépression bipolaire : Les abandons attribuables à des manifestations indésirables se chiffraient à 13,1 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine et à 6,3 % dans le groupe sous placebo. La sédation, la somnolence et les étourdissements étaient les manifestations 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 ou de longue durée, sur la schizophrénie : Dans une base de données d'essais cliniques contrôlés en pré-commercialisation regroupant 1 710 patients traités au moyen du fumarate de quétiapine, 5 % ont abandonné leur traitement en raison d'une manifestation indésirable. La somnolence a provoqué à elle seule le retrait de 24 patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine, et a été la seule manifestation indésirable à entraîner le retrait de plus de 1 % des patients. Les manifestations indésirables cardiovasculaires (hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, étourdissements) ont représenté 20 % de tous les retraits des sujets traités à la quétiapine. Seize patients (0,9 %) recevant de la quétiapine ont été retirés du traitement pour cause d'élévation des taux d'enzymes hépatiques. Quatre sujets traités à la quétiapine, dont deux présentaient au moins une baisse du taux de polynucléaires neutrophiles cliniquement significative, ont été retirés du traitement pour cause de leucopénie. Deux autres qui prenaient de la quétiapine ont été retirés de l'essai en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soupçonné.

Manifestations indésirables observées fréquemment lors d'essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo

Schizophrénie : Les manifestations indésirables suivantes survenant au cours du traitement, tirées du tableau 1, ont été observées couramment pendant le traitement des épisodes aigus de schizophrénie au moyen du fumarate de quétiapine (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) : somnolence, étourdissements, sécheresse buccale, hypotension orthostatique et élévation du taux d'ALT.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire : Dans les études sur le traitement de la manie bipolaire, les manifestations indésirables suivantes survenant au cours du traitement ont couramment été observées lors d'un traitement aigu avec le fumarate de quétiapine (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) : somnolence, sécheresse buccale et gain pondéral.

Dépression bipolaire : Dans les études sur le traitement de la dépression bipolaire, les manifestations indésirables suivantes survenant au cours du traitement ont couramment été observées lors d'un traitement aigu avec le fumarate de quétiapine (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) : sécheresse buccale, somnolence, sédation, étourdissements et constipation.

Fréquence des manifestations indésirables lors d'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 auprès de patients schizophrènes, et ces évaluations n'ont pas été reprises dans les essais sur la manie associée au trouble bipolaire. Toutefois, cette information s'applique généralement à la manie bipolaire. Le tableau 1 présente l'incidence, arrondie au point de pourcentage le plus proche, de chaque manifestation indésirable dont la survenue a été observée pendant le traitement des épisodes aigus de schizophrénie (pendant 6 semaines au maximum) chez 1 % ou plus des patients qui prenaient du fumarate de quétiapine (doses de 150 mg/jour ou plus), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine que chez les patients sous placebo.

Tableau 1 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients à qui on administrait de la quétiapine (doses \geq 150 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients qui prenaient du fumarate de quétiapine que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase II et III de courte durée, contrôlés par placebo, sur le traitement de la schizophrénie

Système corporel et terme COSTART	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine (n = 449)	Placebo (n = 202)
Organisme entier		
Céphalées	20	17
Douleurs abdominales	4	1
Douleurs dorsales	2	1
Fièvre	2	1
Troubles neurologiques		
Somnolence	18	11
Étourdissements	10	4

Troubles digestifs		
Constipation	9	5
Sécheresse buccale	7	2
Dyspepsie	6	2
Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase	2	1
Troubles cardiovasculaires		
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
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	1	0
Peau et annexes cutanés		
Éruptions cutanées	4	3
Troubles respiratoires		
Rhinite	3	1
Troubles lymphatiques et hématologiques		
Leucopénie	2	0
Organes des sens		
Otalgie	1	0

* Les sujets peuvent avoir subi plus d'une manifestation indésirable.

Le tableau 2 présente l'incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, de chaque manifestation indésirable dont la survenue a été observée pendant le traitement des épisodes aigus (8 semaines) de dépression bipolaire chez 1 % ou plus des patients traités au moyen du fumarate de quétiapine (doses de 300 ou de 600 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine que chez les patients sous placebo.

Tableau 2 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients à qui on administrait de la quétiapine (doses de 300 ou 600 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients qui prenaient de la quétiapine que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase II et III de 8 semaines, contrôlés par placebo, sur le traitement de la dépression bipolaire

Système corporel et terme préféré dans MedDRA ^a	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine (n = 1 712)	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
Parasthésie	2	1
Hypersomnie	2	0
Trouble extrapyramidal	2	1
Dysarthrie	2	0
Syndrome des jambes sans repos	1	0
Dysgueusie	1	0
Troubles digestifs		
Sécheresse buccale	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		
Stimulation de l'appétit	4	2
Gain pondéral	3	1
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2	1

Système corporel et terme préféré dans MedDRA ^a	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine (n = 1 712)	Placebo (n = 602)
Troubles respiratoires		
Congestion nasale	3	1
Toux	2	1
Organe des sens		
Vue brouillée	3	1

* Les manifestations dont la fréquence était la même ou moindre avec le fumarate de quétiapine qu'avec le placebo n'apparaissent pas dans le tableau. Les pourcentages apparaissant dans le tableau sont arrondis.

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

Autres manifestations indésirables

Gain pondéral : Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral ≥ 7 % par rapport aux données de départ) chez 9,6 % des patients à qui on administrait de 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Gain pondéral](#)).

Somnolence : Une somnolence peut se produire, habituellement pendant les deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement à la quétiapine.

Signes vitaux : À l'instar des autres antipsychotiques possédant une activité de blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques, la quétiapine pourrait être responsable de l'hypotension orthostatique, en association avec des cas très fréquents d'étourdissements et des cas fréquents de tachycardie. De plus, dans des cas peu fréquents, certains patients peuvent présenter une syncope, en particulier pendant la période initiale d'ajustement posologique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une incidence de 8 % chez les patients schizophrènes traités au moyen du fumarate de quétiapine contre 2 % chez les

patients schizophrènes qui prenaient un placebo. Entre le début et la fin de l'étude, le fumarate de quétiapine a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,9 battements à la minute contre 1,6 battement à la minute pour les patients qui on administrait un placebo.

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

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

Œdème périphérique : Comme avec d'autres agents antipsychotiques, des cas fréquents d'œdème périphérique ont été signalés chez des patients à qui on administrait de la quétiapine.

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

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

Asthénie légère : Comme avec d'autres agents antipsychotiques, des cas fréquents d'asthénie légère ont été signalés chez des patients traités à la quétiapine.

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 ECG, dont l'intervalle QT, l'intervalle QTc et l'espace PR. Toutefois, les pourcentages de patients schizophrènes répondant aux critères de la tachycardie ont été comparés dans quatre essais cliniques contrôlés par placebo de 3 à 6 semaines qui ont mis en évidence une incidence de 1 % (4/399) pour le fumarate de quétiapine et de 0,6 % (1/156) pour le placebo. L'administration de fumarate de quétiapine a été associée à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque, évaluée par ECG, de 7 battements à la minute par comparaison à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque de 1 battement à la minute chez les patients recevant le placebo. Cette légère tendance à la tachycardie pourrait être liée au potentiel de la quétiapine de provoquer des changements orthostatiques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil](#))

[cardiovasculaire](#)). Dans les essais sur le traitement de la manie bipolaire, la proportion de patients répondant aux critères de tachycardie était de 0,5 % (1/192) pour le fumarate de quétiapine comparativement à 0 % (0/178) pour le placebo. Dans les essais sur la dépression bipolaire, la proportion de patients répondant aux critères de tachycardie durant la phase aiguë était de 0,06 % (1/1 704) pour le fumarate de quétiapine par rapport à 0 % (0/598) pour le placebo.

Durant le traitement d'entretien, la proportion était de 0,4 % (1/278) comparativement à 0,4 % (1/284) pour le placebo.

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

Tableau 3 - Symptômes extrapyramidaux survenant au cours du traitement évalués par des déclarations spontanées, l'échelle de Simpson et l'incidence de l'usage 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	-0,6	-1,0	-1,2	-1,6	-1,8	-1,8
Incidence de l'usage d'anticholinergiques	14 %	11 %	10 %	8 %	12 %	11 %

* Les patients peuvent avoir subi plus d'une manifestation indésirable de parkinsonisme.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous fumarate de quétiapine et sous placebo quant à l'incidence des SEP ou à l'usage concomitant d'anticholinergiques et aucune indication d'une augmentation liée à la dose des SEP ou de l'usage d'anticholinergiques pour la gamme posologique allant de 75 à 750 mg/jour.

Dans deux essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des doses variables de fumarate de quétiapine dans le traitement de la manie bipolaire, il n'y avait pas de différence entre les groupes sous fumarate de quétiapine et sous placebo quant à l'incidence des SEP selon les scores totaux de l'échelle de Simpson-Angus et l'échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes ni dans les rapports spontanés de SEP ou dans l'usage concomitant d'anticholinergiques pour traiter les SEP.

Dans des essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence regroupée des manifestations indésirables liées 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). Dans des essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire, la fréquence regroupée des manifestations indésirables liées aux SEP était de 8,9 % pour la quétiapine comparativement à 3,8 % pour le placebo. Cependant, la fréquence individuelle des manifestations indésirables liées aux SEP (p. ex. acathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire), était généralement faible et ne dépassait pas 4 %. Dans des études prolongées sur la schizophrénie et le trouble bipolaire, la fréquence regroupée des SEP apparaissant durant le traitement était comparable pour la quétiapine et le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie](#)).

Vue brouillée : Les cas de vue brouillée sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Dysarthrie : Les cas de dysarthrie sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement) : Des symptômes de sevrage aigus, comme de l'insomnie, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, des étourdissements et de l'irritabilité, ont été décrits après l'arrêt brusque de la prise d'antipsychotiques, y compris le fumarate de quétiapine. Un retrait graduel au cours d'une période d'au moins une ou deux semaines est recommandé. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)*).

Rêves étranges et cauchemars : Les cas de rêves étranges et de cauchemars sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Manifestations liées au suicide : Lors d'essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo sur toutes les indications et auprès de patients de tous âges, l'incidence de manifestations liées au suicide (idées suicidaires, automutilation et suicide) était de 0,8 % pour la quétiapine (76/9 327) et le placebo (37/4 845).

Au cours des essais auprès de patients schizophrènes, l'incidence de manifestations liées au suicide était de 1,4 % (3/212) pour la quétiapine et de 1,6 % (1/62) pour le placebo chez les patients âgés de 18 à 24 ans, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, l'incidence était de 0,8 % (13/1663) pour la quétiapine et de 1,1 % (5/463) pour le placebo.

Lors d'essais auprès de patients atteints de manie bipolaire, l'incidence de manifestations liées au suicide était de 0 % pour la quétiapine (0/60) et le placebo (0/58) chez les patients âgés de 18 à 24 ans, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, l'incidence était de 1,2 % pour la quétiapine (6/496) et le placebo (6/503).

Au cours des essais auprès de patients atteints de dépression bipolaire, l'incidence de manifestations liées au suicide était de 3,0 % (7/233) pour la quétiapine et de 0 % (0/120) pour le placebo chez les patients âgés de 18 à 24 ans, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, l'incidence était de 1,2 % pour la quétiapine (19/1 616) et le placebo (11/622) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

Irritabilité : Les cas d'irritabilité sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Augmentation de l'appétit : Les cas d'augmentation de l'appétit sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Constipation : Il faut aviser les patients qu'ils risquent de présenter une constipation grave pendant le traitement au fumarate de quétiapine, et qu'ils doivent prévenir leur médecin en cas de survenue ou d'aggravation de la constipation, étant donné qu'ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Comme l'innocuité et l'efficacité de la 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.

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 7.1 Cas particuliers](#)).

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

Système corporel et terme MedDRA	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables	
	Fumarate de quétiapine (n = 340) ^b	Placebo (n = 165) ^b
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Stimulation 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 gastro-intestinaux		
Vomissements	6,5	5,5

PRO QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Système corporel et terme MedDRA	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables	
	Fumarate de quétiapine (n = 340) ^b	Placebo (n = 165) ^b
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 mcg/L chez les garçons et > 26 mcg/L chez les filles à n'importe quel moment. Moins de 1 % des patients ont présenté une hausse du taux de prolactine atteignant 100 mcg/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 de > 10 mm Hg de la tension artérielle diastolique à n'importe quel moment dans deux études contrôlées par placebo portant sur le traitement (3 à -6 semaines) auprès d'enfants et d'adolescents.

Gain pondéral chez les enfants et les adolescents

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

Dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines auprès d'enfants et d'adolescents (10 à -17 ans) atteints de manie bipolaire, le gain de poids moyen s'est élevé à 1,7 kg dans le groupe prenant le fumarate de quétiapine et à 0,4 kg dans le groupe prenant le placebo. Un gain pondéral ≥ 7 % du poids initial a été constaté chez 12 % des patients sous fumarate de quétiapine et 0 % des patients sous placebo.

Dans l'étude ouverte menée auprès des patients qui avaient participé aux deux études susmentionnées, 63 % des patients (241/380) ont terminé 26 semaines de traitement au

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 une étude contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines auprès d'enfants et d'adolescents (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 13,7 % des patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine à libération prolongée et 6,8 % 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 dans ces études. Par ailleurs, selon la base de données cumulatives sur les 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

Dans les études contrôlées par placebo, la fréquence des manifestations indésirables pouvant être liées 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, sur le traitement de la schizophrénie en monothérapie mené chez des adolescents (13 à –17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux était de 12,9 % avec le fumarate de quétiapine et de 5,3 % avec le placebo. Par ailleurs, la fréquence des manifestations indésirables individuelles (p. ex. akathisie, tremblements, trouble extrapyramidal, hypokinésie, agitation, hyperactivité psychomotrice, rigidité musculaire, dyskinésie) était généralement faible et ne dépassait pas 4,1 %, quel que soit le groupe de traitement. Dans une étude de courte durée contrôlée par placebo sur le traitement de la manie bipolaire en monothérapie, auprès d'enfants et d'adolescents (10 à –17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux atteignait 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, sur le traitement de la dépression bipolaire en monothérapie mené auprès d'enfants et d'adolescents (10 à -17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux s'élevait à 1,1 % avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée et à 0,0 % avec le placebo.

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides : Des cas très fréquents ($\geq 10\%$) de hausses des concentrations 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 à la quétiapine dans des essais cliniques auprès de patients âgés de moins de 18 ans.

Hausse de la tension artérielle : Dans les études contrôlées par placebo menées auprès d'enfants et d'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 était 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) pour le fumarate de quétiapine et 24,5 % (40/163) pour le 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 : Dans les 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.

Dans les études cliniques effectuées chez des patients de moins de 18 ans atteints de manie bipolaire, la fréquence des manifestations liées au suicide s'élevait à 1,0 % (2/193) pour la quétiapine et à 0 % (0/90) pour le 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 était de 1,0 % (1/92) avec la quétiapine et de 0 % (0/100) avec le placebo. Dans cette étude, deux manifestations additionnelles sont survenues chez deux patients pendant la phase de suivi prolongé de l'étude; au moment de la manifestation, un de ces patients prenait de la quétiapine.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Crises convulsives : Des cas peu fréquents de crises convulsives ont été observés chez des patients qui prenaient de la quétiapine, bien que la fréquence de ces crises n'ait pas dépassé la fréquence observée chez les patients sous un placebo au cours d'essais cliniques contrôlés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie](#)).

Syndrome des jambes sans repos : Des cas peu fréquents de syndrome des jambes sans repos ont été observés chez des patients à qui on administrait de la quétiapine.

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

Somnambulisme : De rares cas de somnambulisme et d'autres effets connexes tels que des troubles de l'alimentation liés au sommeil, ont été signalés.

Syndrome malin des neuroleptiques : Comme avec d'autres antipsychotiques, de rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés chez les patients à qui on administrait de la quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie](#)).

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

Bradycardie : Des cas peu fréquents de bradycardie et de manifestations connexes ont été signalés chez des patients à qui on administrait de 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 dans un examen de toutes les études cliniques sur la quétiapine.

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

Hypersensibilité : On a signalé peu de réactions d'hypersensibilité dont l'œdème de Quincke.

Dyskinésie tardive : Des cas peu fréquents de dyskinésie tardive ont été observés chez les patients à qui on avait administré de la quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie](#)).

Dysphagie : Des cas de dysphagie peu fréquents ont été observés chez des patients sous quétiapine. Dans les essais cliniques, seuls les patients atteints de dépression bipolaire ont présenté une hausse du taux de dysphagie par rapport aux patients sous placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#) et [7.1 Cas particuliers](#)).

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

Agranulocytose : De rares cas d'agranulocytose d'après la fréquence de patients atteints de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) et d'infections ont été observés dans l'ensemble des essais cliniques sur la quétiapine.

Rhabdomyolyse : De très rares cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients recevant des doses thérapeutiques de quétiapine.

État confusionnel : Des cas peu fréquents d'état confusionnel ont été observés chez des patients sous quétiapine.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Comme avec d'autres antipsychotiques, on a observé des cas fréquents de leucopénie et/ou de neutropénie chez des patients prenant de la quétiapine. Dans le cadre des essais cliniques et de l'utilisation du produit après sa commercialisation, des manifestations de neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$), de granulocytopénie et d'agranulocytose (neutropénie grave et infection) ont été signalées pendant l'administration d'antipsychotiques, y compris du fumarate de quétiapine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les cas de leucopénie étaient fondés sur les variations entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique, obtenues à n'importe quel moment dans toutes les études. Les variations de la numération leucocytaire étaient définies comme étant inférieures ou égales à 3×10^9 cellules/L à n'importe quel moment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie](#)). En se basant sur les variations (les variations de la numération des éosinophiles sont définies comme étant supérieures ou égales à 1×10^9 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 toutes les études, 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 toutes les études, y compris les études de prolongation ouvertes, 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 études de courte durée contrôlées 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 de manifestations indésirables 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 signalé de fréquents cas de hausse du taux sérique de prolactine (> 20 mcg/L chez les hommes et > 30 mcg/L chez les femmes) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperprolactinémie](#)).

Neutropénie : Lors de tous les essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo 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 de neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ au départ. Le nombre de neutrophiles était de $\geq 0,5$ à $< 1,0 \times 10^9/L$ chez 0,2 % des patients sous quétiapine et chez 0,2 % des patients sous placebo. Dans les études cliniques menées 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 de neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ au départ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie](#)).

Élévations des transaminases : Des cas fréquents d'élévations asymptomatiques des taux de transaminases 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Fonction thyroïdienne : Le traitement par la quétiapine a été associé à des réductions dose-dépendantes du taux d'hormones thyroïdiennes. En se basant sur les variations (T₄ totale, T₄ libre, T₃ totale et T₃ 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 études, des cas peu fréquents de baisses de la T₃ libre ainsi que des cas fréquents de baisses de la T₄ totale, de la T₄ libre et de la T₃ 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*									
T₄ totale		T₄ libre		T₃ totale		T₃ libre		TSH	
Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo
3,4 % (37/1 097)	0,6 % (4/651)	0,7 % (52/7 218)	0,1 % (4/3 668)	0,5 % (2/369)	0,0 % (0/113)	0,2 % (11/5 673)	0,0 % (1/2 679)	3,2 % (240/7 587)	2,7 % (105/3 912)
* En se fondant 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.									

Dans des études de courte durée portant sur la monothérapie et contrôlées par placebo, l'incidence des variations réciproques de la T₃ et de la TSH pouvant être d'importance clinique était de 0,0 % pour la quétiapine et le placebo. Quant à l'incidence des variations de la T₄ 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 T₄ totale et de la T₄ libre a été maximale dans les six 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, lesdits taux sont demeurés les mêmes ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Hyperglycémie : Dans les essais cliniques, des hausses de la glycémie à des niveaux hyperglycémiques (glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L ou glycémie non à jeun ≥ 11,1 mmol/L à au

PRO QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

moins une occasion) ont été observées fréquemment ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) chez les patients qui prenaient la quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperglycémie](#)).

Dans deux études cliniques d'appoint, à long terme et contrôlées par placebo portant sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire, l'exposition moyenne au fumarate de quétiapine étant de 213 jours (646 patients) et de 152 jours pour le placebo (680 patients), le taux ajusté en fonction de l'exposition d'une hausse de la glycémie ($\geq 7,0$ mmol/L) plus de 8 heures après un repas était de 18,0 par 100 années-patients chez les patients à qui on administrait du fumarate de quétiapine (10,7 % des patients) et de 9,5 par 100 années-patients chez les patients sous placebo (4,6 % des patients).

Dans des études cliniques à court terme (durée de 12 semaines ou moins), contrôlées par placebo (3 342 sujets traités par la quétiapine et 1 490 sujets sous placebo), le pourcentage des patients dont la glycémie à jeun était de $\geq 7,0$ mmol/L ou dont la glycémie non à jeun était de $\geq 11,1$ mmol/L était de 3,5 % dans le groupe sous quétiapine et de 2,1 % dans le groupe sous placebo.

Dans un essai d'une durée de 24 semaines (contrôlé par traitement actif, 115 patients qui prenaient du fumarate de quétiapine) conçu pour évaluer la glycémie à l'aide d'épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez tous les patients, l'incidence d'une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L apparue durant le traitement après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée était de 1,7 % et l'incidence d'une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L apparue durant le traitement était de 2,6 % (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides : Des cas très fréquents ($\geq 10\%$) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ($\geq 2,258$ mmol/L au moins à une occasion), du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ($> 6,2064$ mmol/L au moins à une occasion) 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 observés au cours du traitement à la quétiapine dans des essais cliniques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Élévation des taux de cholestérol et des triglycérides](#)). Les changements lipidiques doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Dans un essai clinique de 24 semaines où l'on a mesuré directement (et non calculé) le cholestérol LDL, on a observé une légère augmentation du taux moyen de cholestérol total chez les patients sous fumarate de quétiapine, imputable à l'augmentation du cholestérol LDL. À la semaine 24, le taux moyen de cholestérol LDL s'était accru de 10 % chez les patients sous fumarate de quétiapine, une valeur significative sur le plan statistique. Le ratio cholestérol total/ cholestérol HDL n'avait pas changé de façon significative pendant le traitement au

fumarate de quétiapine. De plus, le taux de triglycérides n'avait pas augmenté significativement et le taux de cholestérol HDL n'avait pas diminué pendant le traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Élévation des taux de cholestérol et des triglycérides](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de fumarate de quétiapine après son approbation. Étant donné que ces effets sont signalés 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 avec le fumarate de quétiapine. La leucopénie et/ou neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement. Parmi les facteurs de risque de leucopénie et/ou de neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Après la commercialisation du produit, des cas d'agranulocytose (y compris des cas mortels) ont été signalés chez les patients qui recevaient de la quétiapine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie](#)).

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalés; on en ignore la fréquence exacte ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau](#)).

Comme avec les autres antipsychotiques, de rares cas ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation d'un diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels), ont été signalés pendant un traitement avec le fumarate de quétiapine, parfois chez des patients sans antécédent d'hyperglycémie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

De cas très rares de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un cas mortel, possiblement lié au traitement avec le fumarate de quétiapine. Le taux de cas rapportés d'anaphylaxie associée à l'administration de fumarate de quétiapine, généralement accepté comme étant sous-estimé en raison de la sous-déclaration, n'excède pas les estimations du taux d'incidence de base. Les estimations du taux d'incidence de base (toutes causes) d'anaphylaxie grave et mettant la vie en danger dans la population en général varie entre 80 et 210 cas par million d'années-personnes, et le taux d'incidence d'anaphylaxie médicamenteuse rapporté est de 16 cas par million d'années-personnes. De plus,

le taux rapporté 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. Si un patient développe une anaphylaxie après un traitement à la quétiapine, il faut mettre fin au traitement immédiatement et administrer un autre médicament.

La quétiapine doit être prescrite avec prudence aux patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil et qui reçoivent également des agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif](#)*).

Bien qu'il y ait eu des cas de sevrage néonatal après la commercialisation du produit chez les femmes qui recevaient de la quétiapine, on n'en connaît pas la fréquence (*voir [7.1 Cas particuliers](#)*).

Après la commercialisation du produit, des cas de rétention urinaire ont été signalés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets anticholinergiques \(muscariniques\)](#)*).

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont été signalés très rarement durant la période de postcommercialisation. 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 durant la période de postcommercialisation (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)*).

Considéré comme de « Fréquence inconnue », un lien de causalité entre la vascularite cutanée et la quétiapine a été établi au cours de la période de pharmacovigilance.

Appareil locomoteur : Un lien de causalité a été établi au cours de la période de pharmacovigilance entre la quétiapine et des cas de rhabdomyolyse. *Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rhabdomyolyse](#)*.

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 : rhabdomyolyse, cardiomyopathie, myocardite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)) et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Compte tenu des principaux effets de la quétiapine sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est administrée 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

Retard de la miction et rétention urinaire : La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit du fumarate de quétiapine aux patients qui reçoivent d'autres agents à effet anticholinergique (muscarinique) pouvant altérer la miction ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets anticholinergiques \(muscariniques\)](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : PRO-QUETIAPINE a potentialisé les effets sur les fonctions cognitives et motrices de l'alcool dans un essai clinique mené chez des sujets atteints de troubles psychotiques. Il est préférable de ne pas prendre de boissons alcoolisées avec la quétiapine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Antihypertenseurs : En raison de son potentiel hypotensif, la quétiapine peut potentialiser les effets de certains antihypertenseurs.

Lévodopa et agonistes de la dopamine : Comme le montre son action antidopaminergique *in vitro*, la quétiapine peut inhiber les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Lithium : Le fumarate de quétiapine n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de lithium administré en concomitance.

Antipyrine : Le fumarate de quétiapine n'est pas un inducteur des systèmes enzymatiques hépatiques impliqués dans le métabolisme de l'antipyrine.

Lorazépam : Le fumarate de quétiapine n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de lorazépam.

Divalproex : L'administration concomitante de fumarate de quétiapine (150 mg 2 f.p.j.) et de divalproex (500 mg 2 f.p.j.) a augmenté de 11 % la clairance orale moyenne et la concentration plasmatique maximale moyenne de l'acide valproïque total (administré sous forme de divalproex). Ces changements n'ont eu aucune incidence clinique.

Effet des autres médicaments sur le fumarate de quétiapine

Inducteurs des enzymes hépatiques : L'utilisation concomitante de la quétiapine et d'inducteurs des enzymes hépatiques comme la carbamazépine peut réduire de façon importante l'exposition de l'organisme à la quétiapine. Dans un essai avec doses multiples mené chez des patients afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine prise avant et pendant un traitement à la carbamazépine (connue pour ses propriétés inductrices sur les enzymes hépatiques), l'administration concomitante de carbamazépine et de la quétiapine a amené une hausse significative de la clairance de cette dernière. Cette clairance accrue a réduit l'exposition de l'organisme à la quétiapine, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC), jusqu'à en moyenne 13 % de l'exposition lors de l'administration de la quétiapine seule, mais un effet plus grand a été noté chez certains patients. En conséquence de cette interaction, des concentrations plasmatiques inférieures peuvent être observées; il faut donc envisager pour chaque patient, selon la réaction clinique individuelle, l'administration de doses plus élevées 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 envisagé qu'après avoir bien évalué le risque encouru par chaque patient par rapport aux avantages escomptés.

L'administration concomitante de la quétiapine et de la phénytoïne, un autre inducteur de l'activité enzymatique microsomiale, a quintuplé la clairance de la quétiapine. Des doses accrues de quétiapine peuvent être requises pour maintenir la maîtrise des symptômes

psychotiques chez les patients recevant la quétiapine en concomitance avec la phénytoïne ou d'autres inducteurs de l'activité enzymatique hépatique (p. ex. barbituriques, rifampicine, etc.). Il faudra peut-être réduire la dose de quétiapine quand on met fin au traitement avec la phénytoïne ou la carbamazépine, ou d'autres agents inducteurs de l'activité enzymatique hépatique, 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 de composés 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 avec doses multiples mené chez des volontaires sains dans le but d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine administrée avant et pendant un traitement par le kétoconazole, l'administration concomitante des deux agents a amené 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 orale moyenne de 84 %. La demi-vie moyenne de la quétiapine est passée de 2,6 à 6,8 heures, mais la t_{max} moyenne n'a pas changé. En raison du potentiel d'interaction de même ampleur en milieu clinique, la dose de quétiapine devrait être réduite pendant un traitement concomitant par la quétiapine et un inhibiteur puissant du CYP 3A4 (comme les antifongiques azolés, les antibiotiques de type macrolide et les inhibiteurs de la protéase). Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Il faut évaluer le rapport entre les risques et les avantages pour chaque patient.

Divalproex : L'administration concomitante de fumarate de quétiapine (150 mg 2 f.p.j.) 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 orale moyenne.

Cimétidine : Dans une étude clinique examinant les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de quétiapine consécutivement à l'administration concomitante de cimétidine, un inhibiteur enzymatique non spécifique du cytochrome P450, aucune interaction cliniquement significative 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 la clairance du fumarate de quétiapine de 65 %.

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 entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine à l'état d'équilibre.

9.5 Interactions médicament-aliments

Le fumarate de quétiapine peut être administrée avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-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.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fumarate de quétiapine, un dérivé de la dibenzothiazépine, est un antipsychotique. 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 de la norquétiapine (métabolite de la quétiapine) à l'activité pharmacologique de fumarate de quétiapine.

10.2 Pharmacodynamie

Quétiapine : La quétiapine possède 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 antipsychotiques cliniques et du bon profil de symptômes extrapyramidaux (SEP) associés à la quétiapine comparativement aux antipsychotiques typiques. La quétiapine a aussi une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques H_1 (*in vitro*, $K_i = 10$ nM) et les récepteurs α_1 -adrénergiques (*in vitro*, $K_i = 13$ nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques (*in vitro*, $K_i = 782$ nM), mais aucune affinité appréciable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et les récepteurs des benzodiazépines ni pour le transporteur de la noradrénaline (NET).

La quétiapine est active dans les tests pharmacologiques sur l'activité antipsychotique, comme l'évitement conditionné chez les primates. Elle inverse également les actions des agonistes dopaminergiques, comme l'ont montré des tests comportementaux et électrophysiologiques réalisés chez les souris, les rats, les chats et les singes. La quétiapine élève aussi les concentrations d'acide homovanillique (HVA) et de 3,4-dihydroxyphénylalanine, métabolites de la dopamine, dans le cerveau, qui sont considérés comme des indices neurochimiques du blocage des récepteurs de la dopamine D_2 . On ignore l'importance de la contribution de la norquétiapine (métabolite de la quétiapine) à l'activité pharmacologique de fumarate de quétiapine.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine diffère des antipsychotiques typiques et présente un profil atypique. La quétiapine ne produit pas une hypersensibilité aux récepteurs de la dopamine D_2 après une administration prolongée. La quétiapine ne provoque qu'une faible catalepsie aux doses efficaces pour le blocage des récepteurs de la dopamine D_2 . En administration prolongée, la quétiapine démontre une sélectivité pour le système limbique en produisant 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 avec l'administration chronique ou aiguë de quétiapine chez des singes capucins sensibilisés à l'halopéridol ou n'ayant encore jamais été traités.

Norquétiapine : De même que 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, comme la quétiapine, la norquétiapine possède également une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques et α_1 -adrénergiques, ainsi qu'une affinité moindre pour les récepteurs α_2 -adrénergiques. Contrairement à la quétiapine, la norquétiapine affiche une affinité élevée pour le NET et une affinité de modérée à élevée pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ces effets anticholinergiques peuvent contribuer à l'apparition d'effets indésirables médicamenteux lorsque la quétiapine est employée aux doses thérapeutiques recommandées, en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en dose excessive (*voir* [Effets anticholinergiques \(muscariniques\)](#)).

L'inhibition du NET par la norquétiapine et son effet agoniste partiel aux récepteurs 5HT_{1A} par la norquétiapine pourraient contribuer à l'efficacité thérapeutique de la quétiapine comme antidépresseur; toutefois, la pertinence clinique de ces interactions n'a pas été établie. Bien que l'affinité pour les récepteurs 5HT_{2B} ait été observée pour la norquétiapine, cette dernière agit comme un antagoniste et non comme un agoniste au niveau de ces récepteurs.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la N-désalkyl-quétiapine est linéaire dans tout l'éventail des doses cliniques. La cinétique de la quétiapine est similaire chez l'homme et la femme ainsi que chez les fumeurs et les non-fumeurs.

Absorption : La quétiapine est bien absorbée après l'administration par voie orale. Dans des études avec le médicament radiomarqué, environ 73 % de la radioactivité totale a été retracée dans l'urine et 21 % dans les fèces en l'espace d'une semaine. La biodisponibilité de la quétiapine n'est que marginalement modifiée 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 en général moins de 2 heures après l'administration par voie orale. Les concentrations molaires maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, sont de 35 % de celles observées pour la quétiapine.

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

Métabolisme : La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et une semaine après l'administration du médicament radiomarqué, la molécule mère représente moins de 5 % de la dose retrouvée dans l'urine et les fèces. Vu l'ampleur du métabolisme hépatique de la quétiapine, on s'attend à des concentrations plasmatiques plus élevées chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, et il pourra être nécessaire d'ajuster 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 2. Les principaux métabolites dans le plasma humain sont le sulfoxyde et le métabolite acide parent, aucun des deux n'ayant d'activité pharmacologique.

Les travaux de recherche *in vitro* ont confirmé 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 l'entremise 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 observe *in vitro* une inhibition du CYP, mais seulement à des concentrations environ 5 à 50 fois plus élevées que celles notées avec la gamme posologique de 300 à 800 mg/jour chez l'être humain.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) ont fait l'objet d'essais *in vitro* et d'essais *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 pharmacologiquement inactifs dans le plasma. Les métabolites 7-hydroxy et 7-hydroxy-*N*-désalkylé sont pharmacologiquement actifs et leur liaison aux protéines *in vitro* est comparable ou supérieure à celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques maximales pour ces métabolites représentent seulement 5 % et 2 % environ de la concentration à l'état d'équilibre de la quétiapine, respectivement.

Élimination : La demi-vie d'élimination de la quétiapine est d'environ 6 à 7 heures après l'administration de doses multiples se situant dans les limites de l'éventail des doses cliniques proposées. La demi-vie d'élimination de la norquétiapine est d'environ 12 heures. Moins de 5 % de la dose molaire moyenne de quétiapine libre et de norquétiapine (métabolite plasmatique actif chez l'humain) sont excrétés dans l'urine.

Populations et cas particuliers

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées équivaut à environ 30 à 50 % de la clairance observée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans (voir [7.1 Cas particuliers](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Chez 8 sujets cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère, l'administration d'une dose unique (subclinique) de 25 mg de fumarate de quétiapine par voie orale a augmenté l'ASC et la C_{max} de la quétiapine de 40 %. La clairance du médicament a diminué de 25 % alors que sa t_½ a augmenté de presque 45 %. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre du fumarate de quétiapine à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période initiale d'ajustement posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier de fumarate de quétiapine pour les cas d'insuffisance hépatique modérée ou

grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance hépatique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale :** À faibles doses uniques (subcliniques), la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % 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 restaient dans les limites observées chez les sujets sains ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés de PRO-QUETIAPINE à température ambiante (15° C à 30 °C).
Protéger de la lumière.

12. DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

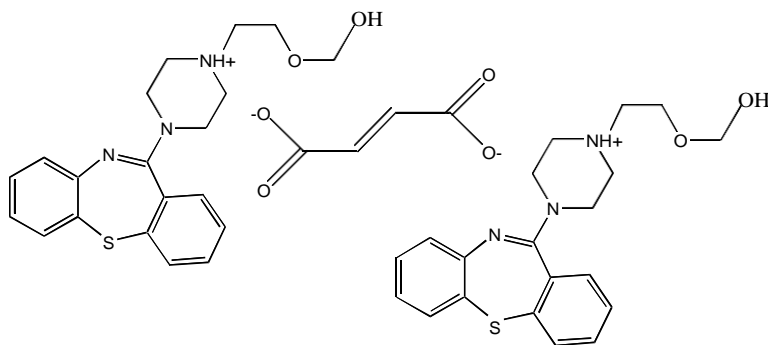
Dénomination commune : Fumarate de quétiapine

Nom chimique : Fumarate de bis[2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]thiazépine-11-yl)pipérazine-1-yl]éthoxy)éthanol]

Formule moléculaire : $C_{42}H_{50}N_3O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 883,1g/mol

Formule semi-développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline inodore

Solubilité : Très soluble dans l'acide acétique glacial; très légèrement soluble dans l'eau ou l'éthanol; pratiquement insoluble dans le chloroforme.

pK_{a1} (sur tampon de phosphate à 6,83

22 °C) :	3,32
pK _{a2} (sur tampon d'acide formique à 22 °C) :	
pH :	5,0 à 6,0 (10 % p/v)
Point de fusion :	173,0 °C à 176,0 °C

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Schizophrénie

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement à court terme de la schizophrénie a été mise en évidence dans trois essais contrôlés de courte durée (6 semaines) auprès de patients hospitalisés répondant aux critères diagnostiques du DSM-III-R de la schizophrénie.

Résultats d'étude

1. Dans une étude contrôlée par placebo de 6 semaines (n = 361) portant sur cinq doses fixes de fumarate de quétiapine (75, 150, 300, 600 et 750 mg/jour administrées trois fois par jour), les quatre doses de fumarate de quétiapine les plus fortes ont été, en règle générale, plus efficaces que le placebo selon le score total de la BPRS (échelle abrégée d'appréciation psychiatrique), le groupe de psychoses de la BPRS et le score de gravité de la CGI (Impression clinique globale), l'effet maximal étant observé à la dose de 300 mg/jour, alors que les effets des doses de 150 mg à 750 mg étaient généralement indiscernables. À une dose de 300 mg/jour, le fumarate de quétiapine était supérieur au placebo selon la SANS (échelle d'appréciation des symptômes négatifs).
2. Dans une étude contrôlée par placebo de 6 semaines (n = 286) portant sur le dosage de fumarate de quétiapine à fortes doses (jusqu'à 750 mg/jour administrées trois fois par jour) et à faibles doses (jusqu'à 250 mg/jour administrées trois fois par jour), seul le groupe recevant les fortes doses de fumarate de quétiapine (dose moyenne : 500 mg/jour) a été généralement supérieur au groupe sous placebo selon le score total de la BPRS, le groupe de psychoses de la BPRS, le score de gravité de la CGI et la SANS.
3. Dans une étude comparative sur les doses et le schéma posologique de 6 semaines (n = 618) portant sur deux doses fixes de fumarate de quétiapine (450 mg/jour administrées deux et trois fois par jour et 50 mg/jour administrées deux fois par jour), seul le groupe recevant 450 mg/jour (225 mg, 2 f.p.j.) a été généralement supérieur au groupe recevant 50 mg/jour (25 mg, 2 f.p.j.) de fumarate de quétiapine selon le score total de la BPRS, le groupe de psychoses de la BPRS, le score de gravité de la CGI et la SANS.

Les essais cliniques ont démontré en outre que le fumarate de quétiapine est efficace en administration biquotidienne, bien que la quétiapine ait une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Cette observation est confirmée par les données d'une étude faisant appel à la tomographie par émission de positons qui ont révélé que pour la quétiapine, l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ était maintenue pendant 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 dans deux essais contrôlés par placebo de 12 semaines au cours desquels le médicament a été administré en monothérapie à des patients qui répondaient aux critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I, selon le DSM-IV. Les patients inscrits à ces essais pouvaient présenter ou non des symptômes psychotiques; toutefois, ceux qui présentaient des cycles rapides et des épisodes mixtes ont été exclus. Il y avait entre 95 et 107 patients par groupe de traitement dans chaque étude.

Dans ces essais, le principal instrument d'évaluation des symptômes de manie était l'échelle YMRS (échelle d'évaluation de la manie de Young) et les patients inscrits aux études présentaient un large éventail de scores initiaux à cette échelle (à savoir, 18 à 58). Le principal critère d'évaluation était la variation du score total de l'échelle YMRS observée le 21^e jour par rapport à la valeur initiale.

Résultats d'étude : Dans les deux essais de 12 semaines comparant le fumarate de quétiapine au placebo, le fumarate de quétiapine a été significativement supérieur au placebo dans le soulagement des symptômes de manie. Des patients ayant obtenu une réaction clinique favorable, 87 % recevaient des doses de fumarate de quétiapine se situant entre 400 et 800 mg par jour; dans les deux études, 52 % et 81 % de ces patients recevaient des doses se situant entre 600 et 800 mg par jour (schéma posologique 2 f.p.j.).

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 = 2593). 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 à la semaine 8 par rapport au départ du score total à l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale).

Résultats d'étude : Dans les 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 antidépresseur 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 à qui on administrait du 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 ($p < 0,001$). La proportion de patients dont le score à l'échelle MADRS était ≤ 12 (rémission) était 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 %).

14.3 Étude de biodisponibilité comparative

Un essai comparatif, mené à l'insu, avec répartition aléatoire et permutation en deux périodes et en deux séquences a évalué la biodisponibilité de deux traitements administrés en une seule dose. PRO-QUETIAPINE (comprimés à 25 mg) et Seroquel® (comprimés de fumarate de quétiapine à 25 mg) ont été administrés à 31 volontaires en bonne santé (hommes et femmes à jeun). Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Analyte : quétiapine (1 x 25 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés de quétiapine à 25 mg; (Pro Doc Ltée, Canada)*	Comprimés de Seroquel® à 25 mg; (AstraZeneca Canada Inc., Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/ml)	188,27 208,74 (48)	190,93 213,81 (48)	98,61	92,17 – 105,49

PRO QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Analyte : quétiapine (1 x 25 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés de quétiapine à 25 mg; (Pro Doc Ltée, Canada)*	Comprimés de Seroquel® à 25 mg; (AstraZeneca Canada Inc., Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _i (ng.h/ml)	197,08 217,48 (46)	199,60 222,00 (47)	98,73	92,60 – 105,28
C _{max} (ng/ml)	56,44 62,59 (53)	50,15 55,11 (44)	112,53	100,94 – 125,45
T _{max} [§] (h)	1,03 (30)	1,13 (34)		
T _½ [§] (h)	3,63 (24)	3,69 (22)		

* Comprimés de quétiapine à 25 mg (Pro Doc Ltée, Canada)

† Le produit de référence, Seroquel^{MD} à 25 mg (AstraZeneca Canada Inc., Canada) a été acheté au Canada.

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

15. MICROBIOLOGIE

Aucune donnée microbiologique n'est requise pour ce produit.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Thyroïde : Des études de quatre semaines ou plus sur la toxicité de la quétiapine chez les rats, et une étude de 2 ans sur l'action cancérogène de la quétiapine chez les souris, ont montré que la quétiapine provoquait une augmentation liée à la dose du dépôt pigmentaire dans la glande thyroïde. Les doses administrées étaient de 10 à 250 mg/kg chez les rats et de 75 à 750 mg/kg chez les souris, ce qui représente, respectivement, 0,1 à 3,0 et 0,1 à 4,5 fois les doses maximales recommandées chez l'humain (en mg/m²). Le dépôt pigmentaire s'est avéré irréversible chez les rats. L'identité du pigment n'a pu être déterminée, mais celui-ci a été

PRO QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

localisé en compagnie de la quétiapine dans les cellules folliculaires de l'épithélium thyroïdien. On ignore les effets fonctionnels et l'importance de cette observation chez l'humain.

Cataractes : Chez des chiens recevant de la quétiapine pendant 6 ou 12 mois, mais pas chez ceux traités pendant seulement 1 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. Cette observation pourrait être due à l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par la quétiapine. Cette dernière a entraîné une réduction liée à la dose des taux de cholestérol plasmatiques après l'administration de doses répétées chez des chiens et des singes, sans qu'il y ait toutefois de corrélation entre le cholestérol plasmatique et les cataractes observées chez les chiens. Dans ces espèces, l'apparition de delta-8-cholestanol dans le plasma est compatible avec l'inhibition d'une étape tardive dans la biosynthèse du cholestérol. Dans une étude spéciale portant sur des chiennes traitées à 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 observées dans aucune autre espèce, mais dans une étude de 1 an sur des singes, on a tout de même 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 : Des études à dose unique ont été menées chez les souris et les rats recevant de la quétiapine par voies orale et intrapéritonéale et chez les chiens traités par voie orale. Les principaux signes cliniques observés chez les souris, les rats et les chiens étaient compatibles avec l'activité pharmacologique du médicament. Ces signes étaient les suivants : diminution de la motricité, ptose, perte du réflexe de redressement, tremblements, ataxie, prostration et convulsions. Les plus faibles doses orales causant la mort étaient la dose de 250 mg/kg pour la souris et celle de 500 mg/kg pour le rat; aucun animal n'est mort à la plus forte dose orale testée (750 mg/kg) chez les chiens. Les doses parentérales non mortelles les plus élevées étaient de 100 mg/kg pour la souris et le rat.

Toxicité chronique/subaiguë : Dans des études à doses multiples sur les rats, les chiens et les singes (se reporter au tableau 6 pour connaître les détails de chaque étude), les effets prévus sur le système nerveux central avec un antipsychotique ont été observés avec la quétiapine (p. ex. sédation aux doses plus faibles et tremblements, convulsions ou prostration aux doses plus élevées).

L'hyperprolactinémie, déclenchée par l'activité antagoniste de la quétiapine ou de l'un de ses métabolites sur le récepteur de la dopamine D₂, variait en intensité d'une espèce à l'autre mais était la plus marquée chez le rat. Cela a entraîné une série d'effets qui ont été observés dans le cadre d'une étude de 12 mois parmi lesquels : l'hyperplasie mammaire, l'augmentation du

poids de la glande pituitaire, la diminution du poids de l'utérus et une croissance accrue des femelles.

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

Une hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde et des modifications concomitantes des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes ont été observées chez le rat et le singe.

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

Des hausses passagères de la fréquence cardiaque, sans influence sur la tension artérielle, ont été observées chez le chien.

Des cas de cataracte sous-capsulaire constatés au bout de 6 mois chez des chiens recevant 100 mg/kg/jour de quétiapine étaient compatibles avec une inhibition de la biosynthèse du cholestérol dans le cristallin. Aucune cataracte n'a été observée chez les rongeurs ou encore chez les macaques recevant jusqu'à 225 mg/kg/jour de quétiapine. La surveillance lors d'essais cliniques n'a révélé aucune opacité cornéenne d'origine médicamenteuse chez l'humain.

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

Pouvoir mutagène

Des études de toxicité génétique menées avec la quétiapine montrent que ce composé n'est ni mutagène ni clastogène. On n'a décelé aucun signe de pouvoir mutagène dans des études sur la mutation directe (CHO-HGPRT) ou inverse (*Salmonella typhimurium* et *E. coli*) ou dans deux études sur les aberrations chromosomiques (étude sur la clastogénèse des lymphocytes du sang périphérique chez l'humain et test du micronoyau utilisant des érythrocytes de la moelle osseuse chez le rat).

Pouvoir carcinogène

Les résultats des études de deux ans sur le pouvoir cancérigène de la quétiapine menées sur des rats et des souris (ainsi que des études d'observation) sont résumés dans le tableau 7.

Dans l'étude sur le rat (aux doses de 0, 20, 75 et 250 mg/kg/jour), l'incidence des adénocarcinomes mammaires était accrue à toutes les doses chez les rats femelles, consécutive à une hyperprolactinémie de longue durée.

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 incidence accrue d'adénomes bénins des cellules folliculaires de la thyroïde, compatible avec des mécanismes connus et propres aux rongeurs résultant d'une clairance hépatique accrue de la thyroxine.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Les résultats des études sur la reproduction et la tératologie effectuées avec la quétiapine chez des rats et des lapins sont présentés dans le tableau 8.

Des effets liés à des taux de prolactine élevés (réduction marginale de la fertilité chez les mâles et fausse gestation, prolongation du cycle œstral, prolongation de l'intervalle pré-coïtal et baisse du taux de grossesse) ont été observés chez les rats, mais ils ne présentent pas une grande pertinence pour les humains étant donné les différences entre les espèces au niveau du contrôle hormonal de la reproduction.

La quétiapine n'a pas eu d'effet tératogène.

Tableau 6 — Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N^{bre}/ groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat H1a:(SD)/B R	Orale/ gavage	4 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage	14	0 25 50 150	Ptose à toutes les doses. Baisse du gain de poids corporel à 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 de l'épididyme et du cœur à 150 mg/kg/jour. Changements au niveau de la glande métriale du déciduome à 50 mg/kg/jour.
Rat H1a:(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 de poids corporel à 50 et à 150 mg/kg/jour. TSH plasmatique accrue et T3 réduite à 150 mg/kg/jour. Dépôt pigmentaire et hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde à 50 et à 150 mg/kg/jour. À toutes les doses, hypertrophie/hyperplasie de la glande mammaire, atrophie et/ou mucification de la muqueuse cervicale/vaginale. Augmentation du poids du foie à toutes les doses avec vacuolisation hépatocellulaire à 150 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable constaté à la dose de 25 mg/kg/jour.

Tableau 6 — Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Crl:(WI)BR	Orale/ gavage	12 mois de traitement, puis 5 semaines de sevrage	20	0 10 25 75 250	Hypoactivité et hyperprolactinémie et séquelles (toutes les doses). Réduction du gain de poids corporel de 27 % (250 mg/kg/jour). Hépatomégalie (75 et 250 mg/kg/jour), vacuolisation des graisses hépatiques (liée à la dose) et hypertrophie centro-lobulaire avec expression accrue du CYP 2B1/2 et du CYP 3A à 250 mg/kg/jour. TSH et T4 accrues et hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (250 mg/kg/jour). Pigmentation thyroïdienne (toutes les doses). Vacuolisation corticosurrénale (75 mg/kg/jour et plus). Augmentation des cellules sécrétrices de glucagon dans le pancréas (75 mg/kg/jour et plus). Augmentation des macrophages alvéolaires (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 dans tous les groupes traités. En général, l'incidence était liée à la dose et diminuait avec le temps. Tous les effets ont cessé à l'arrêt du traitement.
Chien Beagle	Orale/ comprimés	6 mois de traitement	3 ou 4	0 25	Sédation transitoire et fréquence cardiaque accrue pendant jusqu'à 8 semaines. Baisses

PRO-QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Tableau 6 — Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
		et 8 semaines de sevrage		50 100	reliées à la dose du gain pondéral. À 100 mg/kg/jour, baisse de 13 à 26 % du cholestérol plasmatique et sutures en Y postérieures proéminentes, enflure de la pointe des fibres cristalliniennes et 3 cas de cataractes sur 8 femelles; une crise épileptiforme, 4 cas sur 8 de secousses musculaires. Aucun effet indésirable constaté à la dose de 50 mg/kg/jour.
Chien Beagle	Orale/ comprimés	12 mois de traitement, puis 8 semaines de sevrage	4z	0 10 25 50 100	Sédation, myosis, démarche anormale et tremblements musculaires aux doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour, 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 100 mg/kg/jour, 13 chiens sur 14 ont présenté des altérations lenticulaires histologiques compatibles avec les observations ophtalmologiques. De fins granules bruns ont été décelés dans les cellules épithéliales des glandes lacrymales à toutes les doses.
Singe Capucin	Orale/ gavage	13 mois	4	0, dose croissante pendant	Signes de sédation à compter de la semaine 2; durée et gravité croissantes avec la dose. Dose de 43,5 mg/kg/jour jugée la dose

PRO-QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Tableau 6 — Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
				4 semaines avec 1 semaine à chaque palier, puis 43,5 pendant 52 semaines	maximale tolérée. Comportement de fixation anormal chez 2 animaux. Prolactine plasmatique réduite. Aucun changement histopathologique lié au composé. Aucun effet sur le cholestérol plasmatique. Aucune modification ophtalmologique n'a été observée.
Singe Capucin	Orale/ gavage	14 semaines	3	6, 12, 24, 36, 48, 60, 84, 108, 132, 150, 180, 225, 285 et 350. Doses croissantes administrées à raison de 3 doses/jour. Une semaine à chaque palier posologique.	Sédation à compter de 24 mg/kg/jour, après quoi la durée et la gravité ont augmenté avec la dose, jusqu'à la prostration survenue à 225 mg/kg/jour. Les doses de 285 et 350 mg/kg/jour ont causé une baisse du poids corporel et de la consommation de nourriture, l'ataxie, une incidence accrue de prostration et la mort d'un animal à 350 mg/kg/jour. Réductions des globules rouges, de la bilirubine plasmatique, du cholestérol (20-40 % à 285 mg/kg) et de l'activité antéhypophysaire. Aucun changement histopathologique lié au composé.
Singe Capucin	Orale/ gavage	56 semaines de traitement et	4	0, dose croissante pendant 4 semaines, puis	Incidence et gravité des changements comportementaux liées à la dose. Aucun signe anormal à l'arrêt du médicament. Réduction de 40-60 % du cholestérol

PRO-QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Tableau 6 — Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
		4 semaines de sevrage		25, 100 et 225 mg/kg/jour à raison de 3 doses/jour	plasmatique à 225 mg/kg/jour avec présence de delta-8-cholestanol à 15 % du taux de cholestérol noté à 100 et à 225 mg/kg/jour. Pas d'opacité du cristallin. Changements mineurs du cristallin à toutes les doses sans pathologie cristallinienne. Élévation transitoire du taux de prolactine et hyperplasie mammaire légère (chez les mâles), taux de T ₃ réduits et légère hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à 100 et à 225 mg/kg/jour. Indices des globules rouges réduits et hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à 225 mg/kg/jour.

Tableau 7 — Études sur le pouvoir cancérogène (et étude d'observation chez les souris) avec la quétiapine

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Souris C57BL/ 10jfCD/1/Alpk	Orale dans la nourriture	90 jours	25	0, 50, 100, 200, 300, 400	Baisses du poids corporel aux doses de 100 mg/kg ou plus. Atrophie des canalicules séminifères aggravée à partir de 100 mg/kg. Augmentation de volume des hépatocytes centro-lobulaires à 200 mg/kg et plus. À 50 mg/kg, le seul effet noté a été une augmentation du poids du foie chez les femelles.
Souris C57BL/ 10jfCD/1/Alpk	Orale dans la nourriture	90 jours	15	0, 300-800, 400- 1100 (Augmentation posologique maximale à 6 semaines)	Baisse de poids corporel, augmentation du poids du foie et hypertrophie hépatocytaire dans les deux groupes posologiques. Le poids des ovaires a baissé aux doses élevées et le poids des testicules a baissé aux doses faibles et élevées. Les femelles recevant des doses faibles ou élevées ont eu une réduction liée à la dose du nombre de corps jaunes. La parotide a accusé un accroissement relié à la dose de la basophilie. Les mâles ont éprouvé une atrophie liée à la dose des canalicules séminifères. Présence de gouttelettes hyalines dans la vessie et pigmentation épithéliale dans les deux groupes.
Souris C57BL/ 10jfCD/1/Alpk	Orale dans la nourriture	2 ans	100, 50, 50, 50, 50	0, 20, 75, 250, 750 (Augmentation	Pigmentation et hypertrophie de cellules folliculaires thyroïdiennes. Incidence accrue d'adénomes bénins des cellules folliculaires

PRO-QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
				posologique maximale à 6 semaines)	thyroïdiennes (incidence de 0 %, 0 %, 0 %, 8 % et 58 % chez les mâles seulement à 0, 20, 75, 250 et 750 mg/kg/j, respectivement). Aucune autre augmentation de l'incidence 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	Incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires dans tous les groupes de femelles (incidence de 10 %, 26 %, 22 % et 32 % chez les femelles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/j, respectivement). Incidence accrue d'adénomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles uniquement, aux doses de 250 mg/kg/jour (incidence de 6 %, 6 %, 0 % et 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.

Tableau 8 — Études sur la reproduction et la tératologie avec la quétiapine

Espèce/ souche	Route	Voie	Nbre/ groupe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité du mâle	Orale	Mâles traités pendant 14 semaines au total	Génération Fo : 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 de poids corporel et signes cliniques marqués à toutes les doses de quétiapine. Baisse de la fertilité chez les mâles recevant 150 mg/kg/jour (plus long intervalle pré-coïtal avec la deuxième femelle). 2 ^e accouplement : Effets sur la fertilité inversés, aucune différence entre les témoins et les animaux recevant la quétiapine.
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité de la femelle	Orale	9 mois Génération Fo : traités jusqu'au j14 précédant l'accoupleme nt et jusqu'au j24 pp chez les animaux assignés à	Génération Fo : 264 M/132 F 66 F/ groupe 33 M/ groupe - non traités Génération F ₁ : 239 F/120 M 50 F/groupe (49 groupe I)	0, 1, 10, 50 50 mg/kg/jour, dose réduite à 1 mg/kg/jour du j17 de gestation au j6 pp pour éviter de perdre la portée. Génération F1 non traitée	Inhibition du cycle œstral durant le traitement à base de 50 mg/kg/jour, les femelles ont eu des fausses gestations ou connu une prolongation du cycle œstral, une prolongation de l'intervalle pré-coïtal et une baisse du taux de grossesse. Légère baisse du gain de poids corporel pendant la gestation et l'allaitement à la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction dans la génération F ₁ .

Tableau 8 — Études sur la reproduction et la tératologie avec la quétiapine

Espèce/ souche	Route	Voie	Nbre/ groupe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
		une portée	25 M/ groupe		
Rat Alpk:APfSD Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation	Génération Fo: 22 F 22 F 22 F 22 F		Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques adverses avec 50 et 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 spécifiques 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 j6 au j15 de la gestation	Génération Fo : 13 F/groupe	0, 25, 50, 200	Signes cliniques défavorables à tous les niveaux posologiques. Aucun effet sur la fonction reproductrice des mères ou le développement du fœtus, ni sur le comportement ou la fonction reproductrice des petits à toutes les doses.
Lapin Dutch Belted Segment II Tératologie	Orale	28 jours; femelles traitées du j6 au j18 de la gestation	Génération Fo : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 25 50 100	Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques adverses à toutes les doses. Aucun effet sur la survie des fœtus. Poids fœtal réduit à la dose de 100 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies spécifiques du squelette associées à un poids fœtal réduit à la dose de 100 mg/kg/jour.
Rat/ Alpk:APfSD Segment III Péri- et Postnatal	Orale	44 jours; traitées du j16 au j21 pp	Génération Fo : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 1 10 20	Baisse du gain de poids corporel pendant les deux premières semaines d'allaitement chez les sujets recevant 20 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie ou le développement des petits.

M = Mâle, F = Femelle

j6 = jour 6 de la gestation, jour du frottis positif pour le sperme (rats)/jour d'accouplement (lapins) = jour 0 de la gestation

j16 = jour 16 de la gestation, jour d'accouplement = jour 1 de la gestation

j17 = jour 17 de la gestation, jour du frottis positif pour le sperme = jour 1 de la gestation
j6 pp = jour 6 du post-partum, jour de la parturition = jour 1 du post-partum
j8 pp = jour 8 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum
j21 pp = jour 21 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum
j24 pp = jour 24 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum
(pp = post-partum)

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de SEROQUEL® (comprimé à libération immédiate de 25, 100, 200 et 300 mg), par AstraZeneca Canada Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 254368, (29 novembre 2021).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PRO-QUETIAPINE**

Comprimés de quétiapine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **PRO-QUETIAPINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PRO-QUETIAPINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- PRO-QUETIAPINE appartient à une classe de médicaments appelés « antipsychotiques atypiques ». Ces médicaments ont été associés à une mortalité plus élevée chez les patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales).
- PRO-QUETIAPINE ne doit pas être utilisé chez les personnes âgées atteintes de démence.

À quoi PRO-QUETIAPINE sert-il?

PRO-QUETIAPINE est utilisé pour traiter les symptômes de schizophrénie chez les adultes. Les personnes atteintes de cette maladie ne présentent pas toutes les mêmes symptômes. Les symptômes les plus courants de la schizophrénie comprennent notamment

- avoir des hallucinations (entendre, voir ou sentir des choses qui n'existent pas);
- avoir des pensées délirantes (croire en des choses qui ne sont pas réelles);
- ressentir de la paranoïa (ne pas faire confiance aux autres ou être très méfiant);
- éviter les membres de sa famille et ses amis, vouloir être seul;
- se sentir déprimé, anxieux ou tendu.

PRO-QUETIAPINE est également utilisé pour traiter les épisodes de manie et de dépression chez les adultes atteints du trouble bipolaire. Les symptômes du trouble bipolaire comprennent notamment :

- avoir un sentiment d'invincibilité ou une estime de soi exagérée;
- avoir des pensées qui défilent ou perdre facilement le fil de ses idées;
- avoir des réactions excessives à ce que l'on voit ou entend;
- mal interpréter des événements;
- être hyperactif, parler très rapidement, trop fort ou plus que d'habitude;
- avoir moins besoin de sommeil;
- manquer de jugement;
- être très irritable;
- se sentir triste ou désespéré;
- perdre l'intérêt ou le plaisir;
- se sentir fatigué.

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

Comment PRO-QUETIAPINE agit-il?

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui assurent la communication entre les cellules nerveuses. Les maladies qui touchent le cerveau peuvent être dues à un déséquilibre de certaines

substances chimiques (dopamine et sérotonine) dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent être à l'origine de certains de vos symptômes. On ne sait pas exactement comment PRO-QUETIAPINE agit, mais il semble régler l'équilibre entre ces substances.

Quels sont les ingrédients de PRO-QUETIAPINE?

Ingrédient médicinal : Fumarate de quétiapine

Ingrédients non médicinaux : Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage contient :

25 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350 et talc.

100 mg : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol 3350 et talc.

150 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C rouge n° 40, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol 3350 et talc.

200 et 300 mg : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol 3350, talc.

PRO-QUETIAPINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération immédiate de : 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg.

Vous ne devez pas prendre PRO-QUETIAPINE si :

- Vous êtes allergique au fumarate de quétiapine ou à l'un des ingrédients de PRO-QUETIAPINE (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

Avant de prendre PRO-QUETIAPINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament que vous avez pris pour traiter votre maladie;
- vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter. Vous ne devriez pas allaiter pendant un traitement par PRO-QUETIAPINE;
- vous consommez de l'alcool ou des drogues;
- vous présentez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues;
- vous souffrez d'hypotension (tension artérielle basse) ou d'hypertension (tension artérielle élevée);
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou présentez des risques d'AVC;
- vous présentez ou avez des antécédents familiaux de :
 - problèmes cardiaques;
 - problèmes avec la façon dont votre cœur bat;
 - maladie cardiaque;
- vous avez des antécédents de crises convulsives;
- vous avez le diabète ou des antécédents familiaux de diabète, car PRO-QUETIAPINE peut augmenter votre glycémie;
- vous avez des antécédents de problèmes de foie ou de reins;
- vous savez que vous présentez ou avez déjà présenté une baisse du nombre de globules blancs;
- vous faites de l'exercice vigoureux ou si vous travaillez dans des endroits chauds ou ensoleillés;
- vous présentez des facteurs de risque contribuant à l'apparition de caillots sanguins, notamment :
 - si vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins;

- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous fumez;
- si vous faites de l'embonpoint;
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale majeure (p.ex. remplacement de la hanche ou du genou);
- si votre mobilité est réduite en raison d'un déplacement en avion ou d'une autre raison;
- si vous prenez des contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous souffrez ou avez déjà souffert de constipation grave, d'une obstruction intestinale ou de toute autre maladie ayant un effet sur votre gros intestin;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil caractérisé par l'interruption de la respiration pendant le sommeil) ou que vous prenez des médicaments qui ralentissent la respiration ou l'activité normale du cerveau (« dépresseurs » du système nerveux central);
- vous avez ou avez déjà eu de la difficulté à vider votre vessie ou à la vider complètement (rétention urinaire);
- vous présentez un glaucome à angle fermé ou une pression intraoculaire élevée;
- vous présentez des risques de pneumonie par aspiration.

Autres mises en garde pertinentes

Automutilation : 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.

Afin de vous aider, vous pouvez dire à un ami ou un parent que vous souffrez de dépression ou d'une autre maladie mentale et demander à cette personne de lire le présent feuillet. Vous pouvez lui demander de vous prévenir si :

- elle pense que votre dépression ou votre autre maladie mentale s'aggrave;
- des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Effets du médicament sur le nouveau-né

Dans certains cas, des bébés nés d'une mère qui prenait PRO-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 si votre nouveau-né :

- a de la difficulté à respirer;
- est trop somnolent;
- présente une rigidité musculaire, un relâchement musculaire (comme une poupée de chiffon);
- a des tremblements;
- a de la difficulté à s'alimenter.

Surveillance et analyse : Votre médecin pourrait effectuer des analyses avant le début de votre traitement par PRO-QUETIAPINE et surveiller votre état pendant le traitement. Ces analyses pourraient comprendre les tests suivants :

- tests de sang pour vérifier :
 - la glycémie;
 - le nombre de globules rouges et de globules blancs;
 - le nombre de plaquettes;
 - les enzymes hépatiques;
 - les taux de lipides (un type de matière grasse dans l'organisme);
 - les taux de créatine phosphokinase (une substance dans les muscles);
 - les taux de prolactine (une hormone de l'organisme);
- mesure du poids corporel, pour détecter tout gain pondéral;
- examen des yeux, pour détecter tout changement touchant le cristallin.

Déshydratation et coup de chaleur : Il est important de ne pas avoir trop chaud ni d'être déshydraté pendant le traitement par PRO-QUETIAPINE.

- Ne faites pas trop d'exercice.
- S'il fait chaud, restez à l'intérieur, au frais si possible.
- Restez à l'ombre.
- Ne portez pas trop de vêtements ou des vêtements trop chauds.
- Buvez beaucoup d'eau.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : PRO-QUETIAPINE peut causer de la somnolence. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous réagissez à PRO-QUETIAPINE.

Problèmes cardiaques : Des cas de myocardiopathie (affaiblissement du muscle cardiaque) et de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) ont été signalés chez certains patients. Toutefois, on ignore si le traitement par PRO-QUETIAPINE est lié à ces problèmes.

PRO-QUETIAPINE peut causer des effets secondaires graves dont les suivants :

- Syndrome neuroleptique malin (SNM), un trouble touchant le système nerveux;
- Réactions cutanées graves pouvant menacer le pronostic vital, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème polymorphe et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS);
- Dyskinésie tardive et symptômes extrapyramidaux, des troubles touchant vos mouvements;
- Pancréatite, une inflammation du pancréas.

Voir le tableau « Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre » ci-dessous pour obtenir plus d'information sur les effets secondaires graves. Consultez **immédiatement** un professionnel de la santé si vous croyez présenter l'un de ces effets secondaires graves.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PRO-QUETIAPINE :

- Alcool (PRO-QUETIAPINE peut intensifier les effets de l'alcool);
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (p. ex. diltiazem, vérapamil);
- Médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, divalproex);
- Médicaments utilisés pour traiter la psychose (p. ex. thioridazine);
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. néfazodone);
- Médicaments utilisés pour traiter les infections (antibiotiques) (p. ex. érythromycine, clarithromycine);
- Anticholinergiques, des médicaments pouvant causer la constipation ou nuire à votre capacité de vider votre vessie;
- Kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques;
- Lévodopa, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson, et d'autres médicaments appelés « agonistes de la dopamine »;
- Rifampine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- Médicaments ayant un effet sur la façon dont votre cœur bat, y compris les médicaments entraînant un déséquilibre électrolytique appelés diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'eau);
- Inhibiteurs de la protéase, médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Effet sur les tests d'urine aux fins de dépistage de drogues : PRO-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. Dites à votre professionnel de la santé que vous prenez PRO-QUETIAPINE pour qu'il effectue des tests plus spécifiques.

Utilisation du médicament

PRO-QUETIAPINE (comprimés de fumarate de quétiapine) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg

- Même si vous vous sentez mieux, NE MODIFIEZ PAS votre dose de PRO-QUETIAPINE et n'arrêtez pas de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.
- PRO-QUETIAPINE peut être pris avec ou sans aliments.
- Essayez de prendre PRO-QUETIAPINE à la même heure chaque jour.

Schizophrénie

La dose de départ habituelle est de 25 mg, deux fois par jour. L'intervalle posologique recommandé est de 25 à 400 mg/jour, deux fois par jour.

Manie bipolaire

La dose de départ habituelle est de 50 mg, deux fois par jour. L'intervalle posologique recommandé est de 50 à 400 mg/jour, deux fois par jour.

Dépression bipolaire

Le schéma d'ajustement posologique habituel est jour 1 : 50 mg, jour 2 : 100 mg, jour 3 : 200 mg et à partir du jour 4 : 300 mg en une seule 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.

Vous mettez peut-être du temps à vous sentir mieux. Vous devez donc vous attendre à ce que certains symptômes s'atténuent lentement pendant les premières semaines de traitement. N'arrêtez pas de prendre PRO-QUETIAPINE et ne changez pas l'horaire de prise des comprimés sans consulter votre médecin.

Si vous arrêtez brusquement de prendre PRO-QUETIAPINE, vous risquez d'éprouver des symptômes de sevrage comme de l'insomnie (incapacité à dormir), des nausées et des vomissements. Tenez votre médecin au courant de votre état, qu'il soit bon ou mauvais. De cette manière, votre médecin et vous-même pourrez être certains que vous utilisez la dose de PRO-QUETIAPINE qui vous convient le mieux.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne sous vos soins avez pris une dose trop élevée de PRO-QUETIAPINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose et vous en rendez compte quelques heures plus tard, prenez votre dose le plus tôt possible. Si une bonne partie de la journée s'est écoulée depuis votre oubli, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

Effets secondaires possibles de PRO-QUETIAPINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de PRO-QUETIAPINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

- Sensation de tête légère ou d'évanouissement
- Étourdissements ou somnolence
- Chutes
- Céphalées
- Fièvre et symptômes pseudogrippaux
- Mal de gorge
- Nausées ou vomissements

- Indigestion
- Malaise gastrique ou douleur à l'estomac
- Constipation
- Diarrhée
- Irritabilité
- Essoufflement
- Fréquence cardiaque lente ou rapide
- Sensation de faiblesse
- Enflure des bras et des jambes
- Vue brouillée
- Sécheresse buccale
- Difficulté à avaler
- Augmentation de l'appétit
- Prise de poids;
- Troubles du sommeil ou difficulté à s'endormir
- Rêves étranges et cauchemars
- Trouble de l'élocution ou du langage

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	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 accompagnées de douleurs.		✓	
FRÉQUENT			
Hyperglycémie (taux de sucre élevé) : Soif accrue, besoin fréquent d'uriner, faim excessive, céphalée, vision trouble et fatigue.		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : Étourdissement, évanouissement, vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout).		✓	
Apparition ou aggravation de la constipation.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Confusion : Désorientation, diminution de l'attention, trouble de mémoire, anomalie du processus cognitif.		✓	
Syndrome des jambes sans repos : Sensations désagréables dans les jambes.		✓	
Crise convulsive : Perte de conscience accompagnée de « crise » incontrôlable de secousses musculaires.			✓
Dyskinésie tardive : Secousses musculaires ou mouvements inhabituels/anormaux du visage ou de langue ou d'autres parties du corps.		✓	
Rétention urinaire : Incapacité à uriner.			✓
RARE			
Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Caillots de sang : Enflure, douleur et rougeur à un bras ou 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.		✓	
Hypothermie (baisse de la température corporelle) : Frissons, trouble d'élocution ou marmonnement, respiration faible et superficielle, faible pouls, degré très bas d'énergie, confusion ou perte de mémoire.		✓	
Occlusion ou obstruction intestinale (occlusion qui empêche ou nuit au transit intestinal) : Crampes dans l'abdomen pouvant survenir soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleur intermittente qui finit par durer, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée.		✓	
Troubles du foie : Jaunissement de la peau, urine foncée et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Raideur ou rigidité musculaires graves accompagnées de forte fièvre, rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, transpiration, confusion ou diminution de la conscience.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque accéléré, nausées, vomissements, sensibilité à l'abdomen.		✓	
Priapisme : Érection douloureuse et prolongée (pendant plus de 4 heures) du pénis.			✓
Somnambulisme : se lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des choses comme marcher, parler ou manger et ne pas s'en souvenir le lendemain.		✓	
TRÈS RARE			
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Rhabdomyolyse (dégradation de tissu musculaire endommagé) : Douleur musculaire inexpliquée, sensibilité musculaire, faiblesse musculaire, urine de couleur thé (rouge-brun).		✓	
Apnée du sommeil : Brefs arrêts de la respiration durant le sommeil normal.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite cutanée) : Éruption cutanée accompagnée de petites papules rouges ou violacées.		✓	
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruptions cutanées graves, ganglions enflés, symptômes pseudogrippaux, cloques et desquamation pouvant se manifester dans ou près de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis se répandre à d'autres régions du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort thoracique, soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Garder PRO-QUETIAPINE à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de la lumière.

La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'emballage. N'utilisez pas de médicament après cette date.

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre PRO-QUETIAPINE ou si vous remarquez que la date limite des comprimés est dépassée, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de PRO-QUETIAPINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodqc.ca ou info@prodqc.ca.

Ce dépliant a été rédigé par
Pro Doc Ltée, Laval, Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 07 mars 2022