

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS POUR LE PATIENT

PrTARO-QUETIAPINE

Comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate

Comprimés à libération immédiate, 25 mg, 100 mg, 200 mg et 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine), Voie orale

Profès

Agent Antipsychotique

Sun Pharma Canada Inc.
126 East Drive
Brampton, Ontario
L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :
23 novembre 2012

Date de révision:
9 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260263

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE

7 Avertissements et précautions – Musculo-squelettique – Rhabdomyolyse	03/2022
7 Avertissements et précautions – Psychiatrique	03/2022
7 Avertissements et précautions – Peau	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS SUR L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1. INDICATIONS	5
1.1. Pédiatrie	5
1.2. Gériatrie	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES.....	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1. Considérations posologiques	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4. Gestion	8
4.5. Dose oubliée	8
5. SURDOSAGE.....	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
Peau	23
7.1. Populations particulières	24
7.1.1. Femmes enceintes	24

7.1.2.	Allaitement.....	24
7.1.3.	Pédiatrie.....	24
7.1.4.	Gériatrie.....	25
8.	EFFETS INDÉSIRABLES.....	26
8.1.	Aperçu des effets indésirables.....	26
8.2.	Effets indésirables des essais cliniques.....	26
8.2.1.	Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie.....	34
8.3.	Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques.....	38
8.4.	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	39
8.5.	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	42
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	44
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	44
9.3.	Interactions médicament-comportement.....	44
9.4.	Interactions médicament-médicament.....	44
9.5.	Interactions médicament-aliment.....	46
9.6.	Interactions médicament-herbe médicinale.....	47
9.7.	Interactions médicament-test de laboratoire.....	47
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	47
10.1.	Mode d'action.....	47
10.2.	Pharmacodynamique.....	47
10.3.	Pharmacocinétique.....	48
11.	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	50
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		51
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	51
14.	ESSAIS CLINIQUES.....	52
14.1.	Conception de l'essai et données démographiques de l'étude.....	52
14.2.	Résultats de l'étude.....	53
14.3.	Essai comparatif sur la biodisponibilité.....	54

15.	MICROBIOLOGIE.....	55
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	55
17.	MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI.....	63
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS.....	64

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Schizophrénie

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

- la prise en charge des manifestations de la schizophrénie.

L'efficacité antipsychotique de la fumarate de quétiapine à libération immédiate a été établie au cours d'essais cliniques contrôlés à court terme (6 semaines) chez des patients hospitalisés ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate lors d'une utilisation à long terme, c'est-à-dire pendant plus de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés chez des patients présentant des manifestations de schizophrénie.

Trouble bipolaire

TARO-QUETIAPINE est indiqué en monothérapie pour :

- prise en charge aiguë des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire.
- prise en charge aiguë des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire I et bipolaire II.

L'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate dans la manie bipolaire a été établie dans deux essais cliniques de 12 semaines menés auprès de patients bipolaires ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité de la quétiapine pour une utilisation à long terme et pour une utilisation prophylactique dans la manie bipolaire n'ont pas été évaluées.

L'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate dans la dépression bipolaire a été établie dans quatre essais cliniques de 8 semaines qui ont inclus des patients bipolaires I ou bipolaires II ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique ([voir 7.1 Populations particulières](#)).

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : TARO-QUETIAPINE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence ([voir ENCADRÉ 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

TARO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3. ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

Mises en garde et précautions importantes

- **Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence**
- **Les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques présentent un risque accru de décès par rapport au placebo. Les analyses de treize essais contrôlés contre placebo avec divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ces patients ont montré une augmentation moyenne de 1,6 fois le taux de mortalité chez les patients liés au médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être de nature cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir [7.1.4 Gériatrie - Utilisation chez les patients gériatriques atteints de démence](#)).>**

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Pour les considérations dans les populations particulières, voir la rubrique [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique - Considérations posologiques dans les populations particulières](#).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Schizophrénie

La dose initiale habituelle de TARO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est de 25 mg deux fois par jour, augmentée par paliers de 25 à 50 mg deux fois par jour, par jour, selon la tolérance, jusqu'à une dose cible de 300 mg/jour administrée b.i.d. dans les quatre à sept jours.

D'autres ajustements posologiques peuvent être indiqués en fonction de la réponse clinique et de la tolérance chez le patient individuel. Les ajustements posologiques doivent généralement être effectués à des intervalles d'au moins 2 jours, car l'état d'équilibre de fumarate de quétiapine ne serait pas atteint avant environ 1 à 2 jours chez le patient type. Lorsque des ajustements sont nécessaires, augmenter/diminuer la dose de 25 à 50 mg b.i.d. sont recommandés.

Les essais cliniques suggèrent que la dose de traitement efficace habituelle se situera entre 300

et 600 mg/jour ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Cependant, certains patients peuvent nécessiter aussi peu que 150 mg/jour. Dans la schizophrénie, la sécurité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée.

La nécessité de poursuivre les médicaments SEP existants doit être réévaluée périodiquement, car la fumarate de quétiapine n'a pas été associée à des SEP émergents en cours de traitement dans l'ensemble des doses cliniques.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire: Dose habituelle : Le taux de titration, basé sur les essais cliniques ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)) est indiqué 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

Des ajustements posologiques doivent être effectués en fonction de la réponse clinique et de la tolérance chez chaque patient.

Environ 85 % des patients ont répondu entre 400 et 800 mg/jour, tandis que plus de 50 % des patients ont répondu entre 600 et 800 mg/jour (la dose médiane moyenne pour les répondeurs au cours de la dernière semaine de traitement était d'environ 600 mg/jour). Dans la manie bipolaire, la sécurité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée.

Dépression bipolaire: Dose habituelle : Le taux de titration, basé sur les essais cliniques ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)) est indiqué 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 des bras à dose fixe de 300 mg ont continué à recevoir 300 mg de fumarate de quétiapine à libération immédiate /jour à partir du jour 4. Dans les essais cliniques qui avaient un bras posologique fixe de 600 mg, la fumarate de quétiapine à libération immédiate a été augmentée à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg au jour 8, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient. L'efficacité antidépressive a été démontrée avec la fumarate de quétiapine à libération immédiate à la fois à 300 mg/jour et à 600 mg/jour, cependant aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé dans le groupe 600 mg au cours d'un traitement à court terme. Ainsi, une dose cible habituelle de 300 mg/jour est recommandée.

Dans la dépression bipolaire, la sécurité des doses supérieures à 600 mg/jour n'a pas été évaluée.

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

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Utilisation pédiatrique: Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique, car l'innocuité et l'efficacité de fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Utilisation en gériatrie: Dans les essais cliniques, 38 patients atteints de schizophrénie ou de troubles apparentés, âgés de 65 ans ou plus, ont été traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate (voir [7.1 Populations particulières](#)). Étant donné l'expérience limitée avec la quétiapine chez les personnes âgées et l'incidence plus élevée de maladies concomitantes et de médicaments concomitants dans cette population, TARO-QUETIAPINE doit être utilisé avec prudence. La clairance plasmatique moyenne de la fumarate de quétiapine à libération immédiate a été réduite de 30 à 50 % chez les sujets âgés par rapport aux patients plus jeunes. Le taux de titration de la dose peut donc devoir être plus lent et la dose cible thérapeutique quotidienne inférieure à celle utilisée chez les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique: La quétiapine est largement métabolisée par le foie ([voir 10.3 Pharmacocinétique - Populations et conditions particulières](#)). Par conséquent, TARO-QUETIAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période d'administration initiale. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent commencer à 25 mg/jour. La dose doit être augmentée quotidiennement par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour aucune dose de fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Cependant, si le jugement clinique juge nécessaire un traitement par TARO-QUETIAPINE, le médicament doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique - Populations et affections particulières](#)).

Insuffisance rénale: En l'absence d'expérience clinique, la prudence est recommandée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#)).

4.4. Gestion

TARO-QUETIAPINE est pour usage oral seulement.

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

4.5. Dose oubliée

Si une dose est oubliée de quelques heures seulement, prenez-la dès que possible. Si la majeure partie de la journée s'est écoulée depuis la dose oubliée, sautez cette dose et attendez la prochaine dose prévue. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

5. SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, contactez votre centre antipoison régional.

Expérience

Essais cliniques:

Un décès a été signalé dans un essai clinique à la suite d'un surdosage de 13 600 mg de quétiapine seule, cependant, une survie a également été rapportée lors de surdosages aigus allant jusqu'à 30 000 mg de quétiapine. La plupart des patients qui ont fait un surdosage n'ont signalé aucun événement indésirable ou se sont complètement rétablis des événements signalés.

Post-commercialisation:

Dans l'expérience post-commercialisation, il y a eu des cas de coma et de décès chez des patients prenant une surdose de fumarate de quétiapine à libération immédiate. La dose la plus faible signalée associée au coma a été observée chez un patient qui a pris 5 000 mg et s'est complètement rétabli en 3 jours. La dose la plus faible signalée associée à un décès a été observée chez un patient ayant pris 6 000 mg.

Dans l'expérience post-commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QT avec surdosage ont été rapportés.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère préexistante peuvent être exposés à un risque accru des effets d'un surdosage. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – hypotension et syncope.](#)

Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés étaient ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus du médicament (par exemple, somnolence et sédation, tachycardie, hypotension et effets anticholinergiques).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la quétiapine. En cas d'intoxication grave, la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments doit être envisagée et des procédures de soins intensifs sont recommandées, notamment l'établissement et le maintien d'une voie aérienne perméable, l'assurance d'une oxygénation et d'une ventilation adéquates, ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire. Dans ce contexte, des rapports publiés dans le cadre de symptômes anticholinergiques décrivent une inversion des effets sévères du système nerveux central, y compris le coma et le délire, avec l'administration de physostigmine par voie intraveineuse (1-2 mg), sous surveillance ECG continue. Si le salicylate de physostigmine est utilisé, du sulfate d'atropine doit être disponible pour inverser les effets cholinergiques excessifs tels que bradycardie, salivation marquée, vomissements et

bronchospasme.

En cas de surdosage en quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée avec des mesures appropriées telles que des liquides intraveineux et/ou des agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine doivent être évitées, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension dans le cadre d'un blocage alpha induit par la quétiapine).

Une surveillance et une surveillance médicales étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

6. FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, dosages, composition et emballage.

Voie d'administration	Forme posologique / Force / Composition	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés à libération immédiate à 25, 100, 200 et 300 mg	Le noyau du comprimé contient les excipients suivants : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique de type A. Le pelliculage est constitué d'hypromellose, de polyéthylèneglycol 400 et de dioxyde de titane. Le pelliculage du comprimé 25 mg contient également de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde fer rouge, du polyéthylèneglycol 4000 et du talc. Le pelliculage du comprimé 100 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. Le pelliculage des comprimés 200 mg contient également du talc.

TARO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est offert sous forme de comprimés pelliculés contenant du fumarate de quétiapine équivalant à 25 mg, 100 mg, 200 mg ou 300 mg de quétiapine base libre comme suit :

Les comprimés de TARO-QUETIAPINE à 25 mg sont de couleur rouge orangé, ronds, gravés « Q1 » sur une face et unis sur l'autre, disponibles en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés de TARO-QUETIAPINE à 100 mg sont de couleur jaune, ronds, gravés « Q3 » sur une face et unis sur l'autre, disponibles en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés de 200 mg de TARO-QUETIAPINE sont blancs à blanc cassé, ronds, gravés « Q5 »

d'un côté et unis de l'autre, disponibles en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés de TARO-QUETIAPINE à 300 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de gélule, gravés « Q6 » d'un côté et rien de l'autre, disponibles en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Régulation de la température corporelle: La perturbation de la capacité du corps à réduire la température corporelle centrale a été attribuée aux agents antipsychotiques (y compris le fumarate de quétiapine à libération immédiate). Des précautions appropriées sont recommandées lors de la prescription de la TARO-QUETIAPINE à des patients qui présenteront des conditions pouvant contribuer à une élévation de la température centrale, par exemple, exercice intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant avec une activité anticholinergique ou déshydratation. Voir [8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques - pyrexie.](#)

Dépendance / tolérance

Des cas de mésusage, d'abus, de tolérance et/ou de dépendance physique de la quétiapine ont été rapportés. Ces cas incluent des patients adultes et adolescents utilisant la quétiapine seule ou avec d'autres substances donnant lieu à des abus. La prudence est de mise lors de la prescription de la TARO-QUETIAPINE à des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'abus ou de mésusage de la quétiapine (par exemple, développement d'une tolérance, augmentation de la dose, comportement de recherche de drogues), en particulier s'ils ont des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Symptômes de sevrage aigu (arrêt du traitement)

Des symptômes aigus de sevrage tels que l'insomnie, les nausées, les maux de tête, la diarrhée, les vomissements, les étourdissements et l'irritabilité ont été décrits après l'arrêt brutal des médicaments antipsychotiques, y compris la quétiapine. Un retrait progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est conseillé. Les symptômes disparaissent généralement après 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

Hypotension et syncope

Comme avec d'autres médicaments qui ont une activité élevée de blocage des récepteurs

adrénergiques α_1 , la quétiapine peut induire une hypotension orthostatique, une tachycardie, des étourdissements et parfois une syncope, en particulier pendant la période d'ajustement posologique initiale. Ces événements peuvent entraîner des chutes ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une syncope a été signalée chez 1 % (35/4083) des patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate, contre 0,3 % (3/1006) sous placebo et 0,4 % (2/527) sous contrôle actif. Le risque d'hypotension et de syncope peut être réduit par une titration plus progressive jusqu'à la dose cible ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La TARO-QUETIAPINE doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (p. médicaments) ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

Allongement de l'intervalle QT

Dans les essais cliniques, la quétiapine n'a pas été associée à une augmentation persistante des intervalles QT absolus. Cependant, l'effet QT n'a pas été systématiquement évalué dans une étude approfondie sur l'intervalle QT. Dans l'expérience post-commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QT aux doses thérapeutiques ont été rapportés chez des patients présentant une maladie concomitante et chez des patients prenant des médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique ou augmenter l'intervalle QT, et en cas de surdosage ([voir 5 SURDOSAGE](#)). Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. Il convient également d'être prudent lorsque la quétiapine est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des neuroleptiques concomitants, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire les personnes âgées, les patients atteints d'un syndrome congénital du QT long, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou hypomagnésémie ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cardiomyopathie et myocardite

Une cardiomyopathie et une myocardite ont été rapportées dans les essais cliniques et dans l'expérience post-commercialisation avec la quétiapine. Ces événements étaient liés dans le temps à la quétiapine, mais aucune relation causale n'a été établie. Le traitement doit être réévalué en cas de suspicion de cardiomyopathie ou de myocardite.

Endocrinien/métabolisme

Aggravation de plus d'un paramètre métabolique (parmi les élévations du cholestérol et des triglycérides ; hyperglycémie ; gain de poids)

Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques que sont le poids, la glycémie et les lipides a été observée dans les études cliniques. Les modifications de ces paramètres doivent être gérées de manière appropriée sur le plan clinique.

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

Cas très fréquents ($\geq 10\%$) d'élévations des taux sériques de triglycérides ($\geq 2,258$ mmol/L à au moins une occasion), d'élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) ($\geq 6,2064$ mmol/L à au moins une fois), et des diminutions du cholestérol HDL ($< 1,025$ mmol/L chez les hommes; $< 1,282$ mmol/L chez les femmes à tout moment) ont été observées pendant le traitement par la quétiapine dans les essais cliniques ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les modifications lipidiques doivent être gérées de manière cliniquement appropriée.

Dans les essais à court terme contrôlés par placebo sur la schizophrénie, les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté des augmentations moyennes par rapport aux valeurs initiales du cholestérol et des triglycérides de 11 % et 17 %, respectivement, par rapport à des diminutions moyennes chez les patients traités par placebo. Le cholestérol LDL n'a pas été mesuré dans ces essais.

Dans les essais à court terme contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire, les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté des diminutions par rapport à la valeur initiale du cholestérol moyen et des augmentations par rapport à la valeur initiale des triglycérides moyens de 0,7 % et 12 %, respectivement, par rapport à des diminutions du cholestérol moyen et des augmentations des triglycérides moyens de 1,8 % et 2 % respectivement pour les patients traités par placebo.

Hyperglycémie

Comme avec d'autres antipsychotiques, l'hyperglycémie et le diabète sucré (y compris l'exacerbation d'un diabète préexistant, l'acidocétose diabétique et le coma diabétique, y compris certains cas mortels) dans l'ensemble ont été rarement rapportés ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) lors de l'utilisation de la quétiapine. après la commercialisation, parfois chez des patients sans antécédents signalés d'hyperglycémie ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)).

Des augmentations de la glycémie et de l'hyperglycémie, et des rapports occasionnels de diabète, ont été observés dans les essais cliniques avec la quétiapine ([voir 8.4 Résultats anormaux de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les anomalies glycémiques est compliquée par la possibilité d'un risque de fond accru de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et l'incidence croissante de diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas complètement comprise. Cependant, des études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie liés au traitement chez les patients traités par les antipsychotiques atypiques. Des estimations précises du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients traités par des antipsychotiques atypiques ne sont pas disponibles.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de la glycémie. Les patients traités par des antipsychotiques atypiques doivent être surveillés pour détecter des symptômes d'hyperglycémie, notamment une polydipsie, une polyurie, une polyphagie et une faiblesse. Les patients qui développent des symptômes d'hyperglycémie au cours d'un traitement par antipsychotiques atypiques doivent subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie s'est résolue lorsque l'antipsychotique atypique a été interrompu; cependant, certains patients ont nécessité la poursuite du traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament suspect. Les patients avec un diagnostic établi de diabète sucré qui commencent un traitement antipsychotique atypique doivent être surveillés régulièrement pour déceler une aggravation du contrôle glycémique.

Gain pondéral

Dans les essais cliniques contrôlés sur la schizophrénie (jusqu'à 6 semaines), la prise de poids moyenne était d'environ 2,3 kg par rapport à une prise de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients prenant le placebo (n = 427). Dans les essais d'extension en ouvert, après 9 à 13 semaines de monothérapie par la fumarate de quétiapine à libération immédiate, l'augmentation de poids moyenne était de 1,58 kg (n=170), après 14 à 26 semaines, 0,26 kg, après 27 à 39 semaines, 1,66 kg, après 40 à 52 semaines, -1,53 kg, et après 53 à 78 semaines de traitement, la prise de poids moyenne était de 1,98 kg (n=137). Ces données sont obtenues à partir d'essais en ouvert non contrôlés ; la pertinence de ces résultats pour la pratique clinique est inconnue. Le changement de poids au fil du temps semblait être indépendant de la dose de quétiapine ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans les essais cliniques sur la manie bipolaire aiguë contrôlés par placebo (jusqu'à 12 semaines), le gain de poids moyen chez les patients prenant la fumarate de quétiapine à libération immédiate était de 1,8 kg par rapport à une perte de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients prenant le placebo. Chez les patients ayant terminé les 12 semaines complètes de traitement, le gain de poids moyen chez les patients prenant de la fumarate de quétiapine à libération immédiate était de 2,8 kg.

Dans les essais cliniques sur la dépression bipolaire aiguë contrôlés par placebo (8 semaines), la prise de poids moyenne chez les patients prenant la fumarate de quétiapine à libération immédiate était de 1,15 kg par rapport à une prise de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients prenant le placebo. Au cours du traitement d'entretien, les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate 300 mg ou le placebo ont perdu en moyenne 0,1 kg et 0,6 kg, respectivement, tandis que les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate 600 mg ont pris en moyenne 0,8 kg. Chez les patients ayant terminé 40 et 54 semaines de traitement d'entretien, une légère diminution moyenne a été observée dans le groupe fumarate de quétiapine à libération immédiate 300 mg (-0,2 kg) et le groupe placebo (-0,8 kg), tandis que les patients du groupe fumarate de quétiapine à libération immédiate 600 mg ont présenté une prise de poids moyenne de 1,2 kg ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sur la base de la base de données cumulative d'essais cliniques contrôlés par placebo, une prise de poids (basée sur une augmentation $\geq 7\%$ du poids corporel par rapport à l'inclusion) a été

rapportée chez 9,6 % des patients traités par la quétiapine et 3,8 % des patients sous placebo, qui survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez l'adulte ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de leur poids corporel.

Hyperprolactinémie

Au cours des essais cliniques avec la quétiapine, une élévation des taux de prolactine est survenue chez 3,6 % (158/4416) des patients traités par la quétiapine par rapport à 2,6 % (51/1968) sous placebo ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des taux accrus de prolactine avec la quétiapine ont été observés dans les études chez le rat. Comme cela est courant avec les composés qui stimulent la libération de prolactine, l'administration de quétiapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez le rat. Les différences physiologiques entre les rats et les humains en ce qui concerne la prolactine rendent la signification clinique de ces résultats peu claire. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a montré d'association entre l'administration chronique de médicaments qui stimulent la libération de prolactine et la tumorigenèse mammaire. Des expériences de culture tissulaire, cependant, indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont dépendants de la prolactine in vitro ; un facteur d'importance potentielle si la prescription de ces médicaments est envisagée chez une patiente ayant un cancer du sein préalablement détecté.

Les manifestations possibles associées à des taux élevés de prolactine sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie. L'hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse chez les sujets féminins et masculins.

Dans l'essai clinique à doses fixes multiples sur la schizophrénie, il n'y avait aucune différence dans les taux de prolactine à la fin de l'étude pour la fumarate de quétiapine à libération immédiate, dans la gamme de doses recommandées et le placebo.

Hypothyroïdie

Les essais cliniques dans la schizophrénie ont démontré que la fumarate de quétiapine à libération immédiate est associée à une diminution liée à la dose de la thyroxine totale et libre (T4). En moyenne, la fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associée à une réduction moyenne d'environ 20 % des taux de thyroxine (tant totale que libre). Quarante-deux pour cent des patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté une réduction d'au moins 30 % de la T4 totale et 7 % ont présenté une réduction d'au moins 50 %. La réduction maximale des taux de thyroxine s'est généralement produite au cours des deux à quatre premières semaines de traitement par la fumarate de quétiapine à libération immédiate. Ces réductions se sont maintenues sans adaptation ni progression au cours d'un traitement à plus long terme. Les diminutions de la T4 n'étaient pas associées à des modifications systématiques de la TSH ou à des signes ou symptômes cliniques d'hypothyroïdie. Environ 0,4 % (12/2595) des patients traités par la fumarate de quétiapine à libération

immédiate (études sur la schizophrénie et la manie bipolaire combinées) ont présenté des augmentations persistantes de la TSH et 0,25 % des patients ont été traités par remplacement thyroïdien ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Gastro-intestinal

Effet antiémétique

En accord avec ses effets antagonistes de la dopamine, la quétiapine peut avoir un effet antiémétique. Un tel effet peut masquer des signes de toxicité dus à un surdosage d'autres médicaments, ou peut masquer des symptômes de maladie tels qu'une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Dysphagie et pneumonie d'aspiration

Des cas de dysphagie et d'aspiration ont été rapportés avec la quétiapine. Bien qu'une relation causale avec la pneumonie par aspiration n'ait pas été établie, la quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration ([voir 7.1 Populations particulières](#) 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 rapportés avec la quétiapine. Cela comprend des cas mortels chez les patients qui présentent un risque plus élevé d'occlusion intestinale, y compris ceux qui reçoivent plusieurs médicaments concomitants qui diminuent la motilité intestinale et/ou peuvent ne pas signaler de symptômes de constipation ([voir 8.5 Effets indésirables après commercialisation](#)). Les patients présentant une obstruction gastro-intestinale connue ou suspectée (par exemple, une occlusion intestinale, des sténoses) ou des maladies/conditions qui affectent le transit intestinal (par exemple, un iléus de tout type) peuvent également présenter un risque plus élevé d'occlusion intestinale.

Géno-urinaire

Priapisme

De rares cas de priapisme ont été rapportés avec l'utilisation d'antipsychotiques, tels que la fumarate de quétiapine à libération immédiate. Cet effet indésirable, comme avec d'autres médicaments psychotropes, n'a pas semblé être dose-dépendant et n'était pas corrélé avec la durée du traitement.

Hématologique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation, des événements de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose (neutropénie sévère avec infection) ont été rapportés lors de l'utilisation d'antipsychotiques, y compris la fumarate de quétiapine à libération immédiate. Il est recommandé que les patients fassent tester leur numération formule sanguine (FSC) avant de commencer la TARO-QUETIAPINE, puis périodiquement tout

au long du traitement.

Une neutropénie sévère ($<0,5 \times 10^9/L$) a été rarement rapportée dans des essais cliniques à court terme contrôlés par placebo en monothérapie avec la quétiapine. La plupart des cas de neutropénie sévère sont survenus dans les deux premiers mois suivant le début du traitement par la quétiapine. Il n'y avait aucune relation apparente de dose. La neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection, en particulier en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) évident(s), ou chez les patients présentant une fièvre inexplicquée, et doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée. Il y a eu de rares cas d'agranulocytose chez tous les patients traités par la quétiapine au cours des essais cliniques ainsi que des rapports post-commercialisation (y compris des cas mortels). Il y a également eu des cas d'agranulocytose chez des patients sans facteurs de risque préexistants. Une agranulocytose a également été signalée avec d'autres agents de la classe ([voir 8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques](#), [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)).

Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent un faible nombre de globules blancs (WBC) préexistant et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Les patients avec un faible nombre de globules blancs préexistants ou des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent faire contrôler fréquemment leur numération formule sanguine (FSC) au cours des premiers mois de traitement et doivent arrêter la TARO-QUETIAPINE au premier signe d'une baisse des globules blancs en l'absence d'autres facteurs causatifs. Les patients atteints de neutropénie doivent être étroitement surveillés pour détecter toute fièvre ou autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients atteints de neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) doivent arrêter la TARO-QUETIAPINE et faire suivre leur leucocytémie jusqu'à guérison ([voir 8.4 Résultats anormaux de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives](#) et [8.5 Effets indésirables après commercialisation réactions](#)).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris une embolie pulmonaire mortelle, ont été signalés avec des antipsychotiques, dont la fumarate de quétiapine à libération immédiate, dans des rapports de cas et/ou des études d'observation. Lors de la prescription de TARO-QUETIAPINE, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives prises.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

La clairance diminuée de fumarate de quétiapine à libération immédiate a été observée dans les patients avec l'affaiblissement hépatique léger ([voir 10.3 Pharmacocinétique-Populations et Conditions particulières](#)). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent commencer à 25 mg/jour. La dose doit être augmentée quotidiennement par paliers de 25 à 50

mg/jour jusqu'à une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour aucune dose de fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Cependant, si le jugement clinique juge nécessaire un traitement par la TARO-QUETIAPINE, le médicament doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ([voir 10.3 Pharmacocinétique - Populations et affections particulières](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Élévations des transaminases

Au cours des essais cliniques de pré-commercialisation, le traitement par la fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une élévation des transaminases hépatiques, principalement des ALAT. Dans une base de données d'essais cliniques portant sur 1 892 patients atteints de schizophrénie traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate, avec des taux d'ALAT de base < 60 UI/L, 5,3 % (101/1892) présentaient des élévations d'ALAT liées au traitement à > 120 UI/L, 1,5 % (29/1892) avaient des élévations à > 200 UI/L, et 0,2 % (3/1892) avaient des élévations à > 400 UI/L. Aucun patient n'avait des valeurs supérieures à 800 UI/L. Aucun des patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate qui présentait des valeurs élevées de transaminases n'a présenté de symptômes cliniques associés à une insuffisance hépatique. La majorité des élévations des transaminases ont été observées au cours des deux premiers mois de traitement. La plupart des élévations étaient transitoires (80 %) pendant que les patients continuaient le traitement par la fumarate de quétiapine à libération immédiate. Sur les 101 patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate dont les taux d'enzymes ont augmenté à > 120 UI/L, 40 ont arrêté le traitement alors que leurs valeurs d'ALAT étaient encore élevées. Chez 114 patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate dont l'ALAT à l'inclusion était > 90 UI/L, un seul a présenté une élévation à > 400 UI/L.

Dans les essais sur le trouble bipolaire, les proportions de patients présentant des élévations des transaminases > 3 fois les limites supérieures de la plage de référence normale étaient d'environ 1 % pour les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate et le placebo.

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de la quétiapine chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants, chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques, ou si des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique apparaissent au cours du traitement.

Une insuffisance hépatique, y compris des décès, a également été très rarement rapportée au cours de la période post-commercialisation. De rares cas d'hépatite ont été rapportés dans les études cliniques. De rares rapports post-commercialisation d'hépatite (avec ou sans ictère), chez des patients avec ou sans antécédents, ont été reçus. De très rares cas de stéatose hépatique, d'atteinte hépatique cholestatique ou mixte ont également été rapportés depuis la commercialisation.

Pour les patients qui ont une fonction hépatique anormale connue ou suspectée avant de commencer la quétiapine, une évaluation clinique standard, y compris la mesure des taux de transaminases est recommandée. Une réévaluation clinique périodique des taux de transaminases est recommandée pour ces patients, ainsi que pour les patients qui développent des signes et symptômes évocateurs d'un nouveau trouble hépatique pendant le traitement par la quétiapine ([voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres Des données quantitatives](#)).

Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée dans les essais cliniques et au cours de l'expérience post-commercialisation. Parmi les rapports post-commercialisation, bien que tous les cas n'aient pas été confondus par des facteurs de risque, de nombreux patients présentaient des facteurs connus pour être associés à une pancréatite, tels qu'une augmentation des triglycérides ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système endocrinien et métabolisme](#)), des calculs biliaires et la consommation d'alcool.

Musculo-squelettique

Rhabdomyolyse: La quétiapine peut provoquer une rhabdomyolyse aux doses recommandées et en l'absence de syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Des issues graves, notamment un syndrome des loges, une insuffisance rénale aiguë et des décès, ont été rapportées. Envisager d'arrêter la quétiapine si des concentrations de créatine kinase très élevées sont observées ou si une myopathie est suspectée ou diagnostiquée.

Troubles Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques est un complexe de symptômes potentiellement mortels qui a été rapporté en association avec des médicaments antipsychotiques, y compris la quétiapine.

Les manifestations cliniques du SMN sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental et des signes d'instabilité autonome (pulsation ou tension artérielle irrégulière, tachycardie, diaphorèse et arythmie cardiaque). Des signes supplémentaires peuvent inclure une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Pour établir un diagnostic, il est important d'identifier les cas où la présentation clinique comprend à la fois une maladie médicale grave (par exemple, une pneumonie, une infection systémique, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou insuffisamment traités. D'autres considérations importantes dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et la pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit inclure l'arrêt immédiat des antipsychotiques, y compris la quétiapine, et d'autres médicaments non essentiels au traitement concomitant ; traitement symptomatique intensif et suivi médical ; et le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Il n'y a pas d'accord général sur les schémas thérapeutiques pharmacologiques spécifiques pour le SMN non compliqué.

Si un patient a besoin d'un traitement médicamenteux antipsychotique après avoir récupéré du SMN, la réintroduction potentielle d'un traitement médicamenteux doit être soigneusement envisagée. Le patient doit être étroitement surveillé car des récurrences de SMN ont été rapportées.

Dyskinésie tardive (DT) et symptômes extrapyramidaux (SEP)

La dyskinésie tardive est un syndrome de mouvements dyskinétiques potentiellement irréversibles, involontaires qui peut se développer chez les patients traités par des antipsychotiques, dont la quétiapine. Bien que la prévalence du syndrome semble être la plus élevée chez les personnes âgées, en particulier les femmes âgées, il est impossible de se fier à des estimations pour prédire quels patients sont susceptibles de développer le syndrome. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la schizophrénie et la manie bipolaire, l'incidence des SEP n'était pas différente de celle du placebo dans la plage de doses thérapeutiques recommandées. Il a été émis l'hypothèse que les agents avec un passif EPS inférieur peuvent également avoir un passif inférieur pour produire TD. Cette relation prédit que la quétiapine devrait avoir moins de potentiel que les agents antipsychotiques typiques pour induire une DT chez les patients atteints de schizophrénie et de manie bipolaire. Dans les essais cliniques à court terme contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire, l'incidence des SEP était plus élevée chez les patients traités par la quétiapine que chez les patients sous placebo ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le risque de développer une DT et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmenteraient à mesure que la durée du traitement et la dose cumulative totale de médicaments antipsychotiques administrés au patient augmentent. Cependant, le syndrome peut se développer, bien que beaucoup moins fréquemment, après des périodes de traitement relativement brèves à faibles doses.

Il n'y a pas de traitement connu pour les cas établis de DT, bien que le syndrome puisse disparaître, partiellement ou complètement, si le traitement antipsychotique est arrêté. Le traitement antipsychotique, cependant, peut supprimer (ou supprimer partiellement) les signes et symptômes du syndrome et peut ainsi masquer le processus sous-jacent. L'effet que la suppression symptomatique a sur l'évolution à long terme du syndrome est inconnu. Compte tenu de ces considérations, la quétiapine doit être prescrite de la manière la plus susceptible de minimiser la survenue de la DT. Le traitement antipsychotique chronique doit généralement être réservé aux patients qui semblent souffrir d'une maladie chronique connue pour répondre aux médicaments antipsychotiques, et pour lesquels des traitements alternatifs, tout aussi efficaces, mais potentiellement moins nocifs ne sont pas disponibles ou appropriés.

Chez les patients nécessitant un traitement chronique, la dose la plus faible et la durée de traitement la plus courte produisant une réponse clinique satisfaisante doivent être recherchées. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et symptômes de DT apparaissent chez un patient sous quétiapine, une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament doit être envisagé. Certains patients peuvent nécessiter un traitement par la TARO-QUETIAPINE malgré la présence du syndrome. Les symptômes de la DT peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Convulsions

Dans les essais cliniques contrôlés sur la schizophrénie, il n'y avait aucune différence dans l'incidence des convulsions chez les patients traités par la quétiapine ou le placebo (incidence de 0,4 % ou 3 événements pour 100 patients-années chez les patients recevant de la quétiapine, comparativement à 0,5 % ou 6,9 événements pour 100 patients-années. pour le placebo). Néanmoins, comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant des affections associées à un seuil convulsif abaissé ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Apnée du sommeil

Des cas d'apnée du sommeil et de troubles apparentés ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients avec ou sans antécédents d'apnée du sommeil. Dans certains cas, les événements se sont résolus ou améliorés après l'arrêt de la fumarate de quétiapine à libération immédiate ou la réduction de la dose. TARO-QUETIAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'apnée du sommeil ou qui sont à risque d'en souffrir et/ou qui reçoivent en concomitance des dépresseurs du système nerveux central (SNC). Dans les cas graves ou si les événements persistent, une réduction de la dose de TARO-QUETIAPINE ou un arrêt graduel et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)).

Effets anticholinergiques (muscariniques):

Retard de la miction et rétention urinaire

Des cas de rétention urinaire ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate avec ou sans antécédents. Certains patients présentant une rétention urinaire sévère ont été hospitalisés et ont nécessité un cathétérisme. La TARO-QUETIAPINE possède des propriétés anticholinergiques qui peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une rétention gastrique ou urinaire lorsqu'elle est utilisée seule, aux doses thérapeutiques recommandées, ou en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques, et en cas de surdosage. Par conséquent, TARO-QUETIAPINE doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire, les patients présentant d'autres facteurs de risque de rétention urinaire (p. ex., hyperplasie bénigne de la prostate [HBP]), les affections prédisposant

à une occlusion intestinale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - constipation et occlusion intestinale](#)) ou troubles gastro-intestinaux connexes, augmentation de la pression intraoculaire ou glaucome à angle fermé, et patients incapables de communiquer les symptômes cliniques (p. ex. patients atteints de troubles cognitifs). Taro-QUETIAPINE doit également être prescrit avec prudence. chez les patients recevant des médicaments ayant une activité anticholinergique pouvant affecter la miction. Chez les patients présentant des signes et symptômes de rétention urinaire, une réduction de la dose ou l'arrêt progressif de la TARO-QUETIAPINE et un autre traitement doivent être envisagés ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [5 SURDOSAGE](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Effet possible sur les fonctions cognitive et motrice

La somnolence a été un événement indésirable très fréquemment rapporté chez les patients traités par la quétiapine, en particulier pendant la période d'ajustement posologique initiale. Étant donné que la quétiapine peut provoquer une sédation et altérer la motricité, les patients doivent être avertis des activités nécessitant une vigilance mentale, telles que la conduite d'un véhicule à moteur ou de machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par la quétiapine ne les affecte pas négativement. La somnolence peut entraîner des chutes.

Ophtalmologique

Cataractes

Le développement de cataractes a été observé en association avec un traitement par la quétiapine dans des études chroniques chez le chien à 4 fois la dose humaine recommandée. Des modifications du cristallin ont également été observées chez des patients au cours d'un traitement à long terme par la fumarate de quétiapine à libération immédiate, mais une relation causale avec l'utilisation de la fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas été établie. La possibilité de modifications lenticulaires lors d'une utilisation à long terme de la fumarate de quétiapine à libération immédiate chez l'homme ne peut donc pas être exclue pour le moment. Des examens de la vue (par exemple, un examen à la lampe à fente) avant ou peu de temps après le début du traitement par la TARO-QUETIAPINE et à des intervalles de 6 mois par la suite, sont recommandés. Si des modifications cliniquement significatives du cristallin associées à l'utilisation de la TARO-QUETIAPINE sont observées, l'arrêt de la TARO-QUETIAPINE doit être envisagé.

Psychiatrique

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

Les épisodes dépressifs sont associés à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative de la dépression se produise. Comme l'amélioration peut ne pas se produire pendant les premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration se produise. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premiers stades de la guérison. En

plus des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire, la dépression peut être comorbide avec la schizophrénie.

La schizophrénie ainsi que les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire peuvent également être associés à un risque accru d'événements liés au suicide, et donc une surveillance étroite et une prise en charge clinique appropriée des patients à haut risque doivent accompagner le traitement médicamenteux.

Les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide sont également connus pour être plus à risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire avec la fumarate de quétiapine à libération immédiate, l'incidence d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires émergeant du traitement, telle que mesurée par l'analyse Columbia du comportement suicidaire, était de 1,5 % pour les patients traités par la fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 2,0 % pour les patients traités par placebo.

Une méta-analyse de la FDA d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des antidépresseurs chez environ 4 400 enfants et adolescents et 77 000 patients adultes atteints de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes de moins de 25 ans. Cette méta-analyse n'a pas inclus d'essais impliquant la quétiapine.

Rénal

Il y a peu d'expérience avec fumarate de quétiapine à libération immédiate dans les patients avec l'affaiblissement rénal, excepté dans une étude de dose simple (subclinique) basse ([voir 10.3 Pharmacocinétique - les Populations et les Conditions Particulières](#)). La TARO-QUETIAPINE doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale connue, en particulier pendant la période d'administration initiale ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Peau

Les effets indésirables cutanés sévères (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), l'érythème polymorphe (EM) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) sont potentiellement effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital qui ont été signalés au cours de l'exposition à la quétiapine. Les SCAR présentent généralement un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée étendue pouvant être prurigineuse ou associée à des pustules, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie ou neutrophilie. Arrêtez la quétiapine si des effets indésirables cutanés sévères surviennent.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Femmes enceintes

Les patientes doivent être informées d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou ont l'intention de le devenir pendant le traitement par la quétiapine. La sécurité et l'efficacité de la quétiapine pendant la grossesse humaine n'ont pas été établies. Suite à certaines grossesses au cours desquelles la quétiapine a été utilisée, des symptômes de sevrage néonatal ont été rapportés.

La TARO-QUETIAPINE ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que les bénéfices attendus pour la mère l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2. Allaitement

Il y a eu des rapports publiés sur l'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel, cependant le degré d'excrétion n'était pas constant. Il faut donc conseiller aux femmes qui allaitent d'éviter d'allaiter pendant qu'elles prennent la quétiapine.

7.1.3. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique.

Une prise de poids a été observée avec l'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez des populations de patients pédiatriques et adolescents. Indépendamment de tout effet spécifique au médicament, la prise de poids peut être associée à des modifications indésirables d'autres paramètres métaboliques (par exemple, le métabolisme du glucose et des lipides). Un poids et un statut métabolique anormaux chez l'enfant peuvent avoir des effets néfastes sur les résultats cardiovasculaires à l'âge adulte. La prise de poids et les effets indésirables sur d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les patients pédiatriques et adolescents que chez les patients adultes.

Une augmentation de la pression artérielle (non observée chez l'adulte) est plus fréquente chez les patients traités par la quétiapine que sous placebo chez les patients de moins de 18 ans. De plus, les catégories de fréquence pour l'augmentation de l'appétit, les élévations de la prolactine sérique, les vomissements, la rhinite et la syncope étaient plus élevées chez les patients de moins de 18 ans traités par la quétiapine que chez les adultes. Une augmentation de l'appétit, des élévations de la prolactine sérique et des 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, et peu fréquentes chez les adultes ([voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - Pédiatrie](#)).

Les données de sécurité à long terme, y compris les effets cardio-métaboliques, la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients de moins de 18 ans n'ont

pas été systématiquement évaluées.

Nouveau-nés

Les nouveau-nés exposés à des médicaments antipsychotiques, dont la TARO-QUETIAPINE, au cours du troisième trimestre de la grossesse sont à risque de 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 rapportés chez ces nouveau-nés. Ces complications ont varié en gravité; alors que dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, dans d'autres cas, les nouveau-nés ont nécessité un soutien en unité de soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

7.1.4. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus, atteints de schizophrénie ou de troubles apparentés, exposés à la fumarate de quétiapine à libération immédiate, au cours des essais cliniques était limité (n = 38). Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine a été réduite de 30 à 50 % chez les sujets âgés. De plus, comme cette population présente des dysfonctionnements hépatiques, rénaux, du système nerveux central et cardiovasculaires plus fréquents et une utilisation plus fréquente de médicaments concomitants, la prudence est de mise lors de l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Utilisation chez les patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

Les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et traités par des antipsychotiques atypiques présentent un risque accru de décès. Dans une méta-analyse de 13 essais contrôlés portant sur divers médicaments antipsychotiques atypiques, les patients âgés atteints de démence traités par des médicaments antipsychotiques atypiques, dont la fumarate de quétiapine à libération immédiate, ont présenté une mortalité accrue par rapport au placebo.

Dans deux essais contrôlés par placebo avec la quétiapine orale dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 5,5 % pour les patients traités par la quétiapine contre 3,2 % pour les patients traités par placebo.

La TARO-QUETIAPINE n'est pas indiquée pour le traitement des patients âgés atteints de psychose liée à la démence.

Événements indésirables cérébrovasculaires

Un risque accru d'événements indésirables cérébrovasculaires a été observé dans la population atteinte de démence avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme de ce risque accru n'est pas connu. Les données sur la quétiapine sont insuffisantes pour savoir s'il existe un risque accru d'événements cérébrovasculaires associé à la quétiapine. Un risque accru,

cependant, ne peut être exclu. La quétiapine n'est pas indiquée chez les patients atteints de démence.

Maladie vasculaire

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

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, en particulier ceux atteints de démence d'Alzheimer avancée. La quétiapine et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque 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'emploi de la quétiapine dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit ($\geq 10\%$) sont : somnolence, étourdissements, sécheresse de la bouche, 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 des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et évaluer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel. Les chiffres cités, cependant, fournissent au médecin prescripteur une certaine base pour estimer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets secondaires dans 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 par quétiapine (fumarate de quétiapine à libération immédiate) (n = 510) ont dû arrêter le traitement pour cause de manifestations indésirables contre 2,9 % des patients traités par un placebo (n = 206). La somnolence, responsable du plus grand nombre de retraits du traitement par la quétiapine, a provoqué le retrait de quatre patients du groupe quétiapine et d'aucun patient du groupe placebo. L'hypotension orthostatique, l'hypotension et/ou la tachycardie ont été responsables du retrait de 1,8 % des patients traités par la quétiapine contre 0,5 % des patients du groupe placebo.

Trouble bipolaire:

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

Dépression bipolaire : Les abandons dus à des manifestations indésirables se chiffraient à 13,1 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et à 6,3 % dans le groupe 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 à libération immédiate.

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

Dans une base de données d'essais cliniques contrôlés en pré-commercialisation incluant 1710 patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate, 5 % ont abandonné leur traitement en raison d'une manifestation indésirable. La somnolence a provoqué à elle seule le retrait de 24 patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate, 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 par la quétiapine. Seize patients (0,9 %) traités par la quétiapine ont été retirés du traitement pour cause d'élévation des taux d'enzymes hépatiques. Quatre sujets traités par 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 patients traités par la quétiapine ont été retirés de l'essai en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soupçonné.

Manifestations indésirables observées fréquemment dans des 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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate (incidence d’au moins 5 % et d’au moins 5 % supérieure à l’incidence observée avec le placebo) : somnolence, étourdissements, sécheresse de la bouche, 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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate (incidence d’au moins 5 % et d’au moins 5 % supérieure à l’incidence observée avec le placebo) : somnolence, sécheresse de la bouche 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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate (incidence d’au moins 5 % et d’au moins 5 % supérieure à l’incidence observée avec le placebo) : sécheresse de la bouche, somnolence, sédation, étourdissements et constipation.

Incidence des manifestations indésirables dans les 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 basées 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 est généralement applicable 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 traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate (doses de 150 mg/jour ou plus), et dont l’incidence a été plus importante chez les patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate que chez les patients qui prenaient le placebo.

Tableau 1 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate (doses \geq 150 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 à libération immédiate (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 de la bouche	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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate (doses de 300 ou de 600 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate que chez les patients qui prenaient le placebo.

Tableau 2 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate (doses de 300 ou de 600 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 à libération immédiate (n = 1712)	Placebo (n = 602)
Troubles généralisés		
Fatigue	7	5
Irritabilité	2	1
Asthénie	2	1
Troubles neurologiques		
Somnolence	22	6
Sédation	18	6
Étourdissements	14	6
Akathisie	3	1
Léthargie	3	1
Tremblements	2	1
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 de la bouche	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
Troubles respiratoires		
Congestion nasale	3	1
Toux	2	1
Organe des sens		
Vision brouillée	3	1

* Les manifestations dont la fréquence était la même ou moindre avec fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 :

Sur la base de la base de données cumulative des essais cliniques contrôlés par placebo, une prise de poids (basée sur une augmentation increase 7 % du poids corporel par rapport à l'inclusion) a été rapportée chez 9,6 % des patients traités par la quétiapine et 3,8 % des

patients sous placebo, qui survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez l'adulte. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – gain de poids.

Somnolence : Une somnolence peut se produire, habituellement pendant les deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement par 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- Troubles cardiovasculaires](#)). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une incidence de 8 % chez les patients schizophrènes traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate contre 2 % chez les patients schizophrènes traités par placebo. Entre le début et la fin de l'étude, fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 traités par placebo.

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

Palpitations : Des cas fréquents de palpitations sont survenus en présence de : tachycardie, étourdissements, hypertension 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 traités par la quétiapine.

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

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

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

Modifications à l'ECG : Les comparaisons entre groupes à partir des données combinées d'essais contrôlés par placebo n'ont révélé aucune différence statistiquement significative

entre fumarate de quétiapine à libération immédiate et le placebo relativement au nombre de patients présentant des modifications potentiellement importantes des paramètres ECG, dont l'espace Q-T, l'espace Q-Tc et l'espace P-R. 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 0,6 % (1/156) pour le placebo. L'emploi de fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé 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- Troubles cardiovasculaires](#)). 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 % (1/1704) pour fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 de 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 libération immédiate 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 à libération immédiate				
		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 à libération immédiate 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 à libération immédiate dans le traitement de la manie bipolaire, il n'y avait pas de différence entre les groupes sous fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 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. akathisie, 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- Troubles neurologiques](#)).

Vision brouillée : Les cas de vision 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 de fumarate de quétiapine à libération immédiate. 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 anormaux et cauchemars : Les cas de rêves anormaux et de cauchemars sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Manifestations liées au suicide : Dans des 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 (76/9327) et le placebo (37/4845).

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.

Au cours des 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 (19/1616) et le placebo (11/622) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Stimulation de l'appétit : Les cas de stimulation 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 par TARO-QUETIAPINE, 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 des essais cliniques – Pédiatrie

La sécurité et l'efficacité de la fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée.

Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus pour les adultes doivent être pris en compte pour les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables médicamenteux qui surviennent dans une catégorie de fréquence plus élevée chez les patients enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte ou les effets indésirables médicamenteux qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte,

sur la base des données relatives aux formulations. contenant de la quétiapine ([voir 7.1 Populations particulières](#)).

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 à libération immédiate (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
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 fumarate de quétiapine à libération immédiate et à 163 dans le groupe 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 (3-6 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 (13-17 ans) schizophrènes, le gain pondéral moyen était de 2,0 kg dans le groupe fumarate de quétiapine à libération immédiate et de -0,4 kg dans le groupe placebo. Un gain de poids ≥ 7 % du poids initial a été observé chez 21 % des patients sous fumarate

de quétiapine à libération immédiate et 7 % des patients sous placebo.

Dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 semaines auprès d'enfants et d'adolescents (10-17 ans) atteints de manie bipolaire, le gain de poids moyen s'est élevé à 1,7 kg dans le groupe prenant fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 à libération immédiate 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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate. Après cette période, la hausse moyenne du poids corporel atteignait 4,4 kg. Un gain de poids ≥ 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 à libération immédiate répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans un essai contrôlé par placebo de 8 semaines chez des enfants et des adolescents (10-17 ans) atteints de dépression bipolaire, l'augmentation moyenne du poids corporel était de 1,4 kg dans le groupe des comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 0,6 kg dans le groupe placebo groupé. 13,7 % des patients traités par le comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée et 6,8 % des patients traités par placebo ont pris ≥ 7 % de leur poids corporel.

Cumulativement, 17 % des enfants et des adolescents sous quétiapine ont pris ≥ 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 ≥ 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 (13-17 ans), la fréquence regroupée des

symptômes extrapyramidaux était de 12,9 % sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 5,3 % sous 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 (10-17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux atteignait 3,6 % dans le groupe fumarate de quétiapine à libération immédiate et 1,1 % dans le groupe placebo.

Dans un essai en monothérapie à court terme contrôlé par placebo chez des enfants et des adolescents (10-17 ans) atteints de dépression bipolaire, l'incidence globale des symptômes extrapyramidaux était de 1,1 % pour les comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 0,0 % pour le placebo.

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides: Des cas très fréquents (≥ 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 par 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate 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) sous quétiapine et de 0 % (0/100) sous 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 moins fréquents au cours des essais cliniques

Crises convulsives : Des cas peu fréquents de crises convulsives ont été observés chez des patients traités par 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- Troubles neurologiques](#)).

Syndrome des jambes sans repos : Des cas peu fréquents de syndrome des jambes sans repos ont été observés chez des patients traités par la quétiapine.

Priapisme : De rares cas de priapisme ont été rapportés 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 rapportés.

Syndrome malin des neuroleptiques : Comme avec d'autres antipsychotiques, de rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés chez les patients traités par la quétiapine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles neurologiques](#)).

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

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

Pancréatite : De rares cas de pancréatite ont été rapportés dans un examen de toutes les études cliniques sur la quétiapine.

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

Hypersensibilité : On a rapporté peu fréquemment des 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- Troubles neurologiques](#)).

Dysphagie : Les cas de dysphagie sont peu fréquents chez les patients sous quétiapine. Dans les essais cliniques, une hausse du taux de dysphagie avec la quétiapine par rapport au placebo n'a été observée que dans les cas de dépression bipolaire ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles gastro-intestinaux et 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 ayant reçu des doses thérapeutiques de quétiapine.

État confusionnel: Il y a eu des cas peu fréquents d'état confusionnel chez les patients ayant reçu de la quétiapine.

8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique 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 rapportées pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris de fumarate de quétiapine à libération immédiate ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les cas de leucopénie étaient basés sur les variations entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique, obtenues à n'importe quel moment dans toutes les études. Les variations de la numération leucocytaire étaient définies comme étant $\leq 3 \times 10^9$ cellules/L à n'importe quel moment ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles hématologiques](#)). En se basant sur les variations (les variations de la numération des éosinophiles sont définies comme étant $\geq 1 \times 10^9$ cellules/L à n'importe quel moment) entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment dans 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 rapporté de fréquents cas de hausse du taux sérique de prolactine (> 20 $\mu\text{g}/L$ chez les hommes et > 30 $\mu\text{g}/L$ 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 $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ 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, Troubles hématologiques](#)).

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

Tableau 5 - Incidence des variations dans les taux d'hormones thyroïdiennes et de TSH pouvant être d'importance clinique dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo*

T ₄ totale		T ₄ libre		T ₃ totale		T ₃ libre		TSH	
Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo	Quétiapine	Placebo
3,4 % (37/1097)	0,6 % (4/651)	0,7 % (52/7218)	0,1 % (4/3668)	0,5 % (2/369)	0,0 % (0/113)	0,2 % (11/5673)	0,0 % (1/2679)	3,2 % (240/7587)	2,7 % (105/3912)

* En se basant sur les variations entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment. Les variations de la T₄ totale, de la T₄ libre, de la T₃ totale et de la T₃ 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

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 6 premières semaines du traitement par quétiapine, sans autre réduction au cours du traitement de longue durée. On n'a observé aucune modification cliniquement significative des taux de TSH avec le temps. Dans la quasi-totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a été associé à une inversion des effets sur la T₄ totale et la T₄ libre, indépendamment de la durée du traitement. Chez 8 patients dont les taux de TBG avaient été mesurés, ces derniers sont demeurés les mêmes ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles endocriniens et métaboliques](#)).

Hyperglycémie : Dans les essais cliniques, des hausses de la glycémie à des niveaux hyperglycémiques (glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou glycémie non à jeun $\geq 11,1$ mmol/L à au moins une occasion) ont été observées fréquemment ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) 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 à fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate (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 (3342 sujets traités par la quétiapine et 1490 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 placebo.

Dans un essai d'une durée de 24 semaines (contrôlé par traitement actif, 115 patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate) 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 à la semaine 24 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- Troubles endocriniens et métaboliques](#)).

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), de 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 par la quétiapine dans des essais cliniques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Élévation des taux de cholestérol et de 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 à libération immédiate, 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 à libération immédiate, une valeur significative sur le plan statistique. Le ratio cholestérol total/ cholestérol HDL n'avait pas changé de façon significative pendant le traitement par fumarate de quétiapine à libération immédiate. 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 de 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 à libération immédiate après son approbation. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Après la commercialisation du produit, des cas de leucopénie et/ou de neutropénie ont été rapportés pendant un traitement avec fumarate de quétiapine à libération immédiate. La leucopénie et/ou neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement avec fumarate de quétiapine à libération immédiate. 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 rapportés chez les patients qui recevaient de la quétiapine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles hématologiques](#)).

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and erythema multiforme (EM) have been reported with

unknown frequency ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles cutanés](#)).

Comme avec les autres antipsychotiques, de rares cas ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) 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 rapportés pendant un traitement avec fumarate de quétiapine à libération immédiate, parfois chez des patients sans antécédent signalé d'hyperglycémie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques](#)).

Des cas très rares de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un cas mortel, possiblement relié au traitement par fumarate de quétiapine à libération immédiate. Le taux de cas rapportés d'anaphylaxie associée à l'emploi de fumarate de quétiapine à libération immédiate, 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 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 par 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 suivant 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- Troubles digestifs](#)).

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 rapportés 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, Troubles Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas de vascularite cutanée ont été occasionnellement associés à la quétiapine, avec une fréquence « Inconnue ».

Appareil musculo-squelettique: Des cas de rhabdomyolyse post-commercialisation ont été associés à la quétiapine. 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 : cardiomyopathie, myocardite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles cardiovasculaires](#)) 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- Troubles cardiovasculaires](#)).

Retard de la miction et rétention urinaire: La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit TARO-QUETIAPINE 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 : Fumarate de quétiapine à libération immédiate 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

L'effet de la fumarate de quétiapine à libération immédiate sur d'autres médicaments

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: Fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de lithium administré en concomitance.

Antipyrine: Fumarate de quétiapine à libération immédiate n'est pas un inducteur des systèmes enzymatiques hépatiques impliqués dans le métabolisme de l'antipyrine.

Lorazépam: Fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de lorazépam.

Divalproex: L'administration concomitante de fumarate de quétiapine à libération immédiate (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 fumarate de quétiapine à libération immédiate

Inducteurs des enzymes hépatiques: L'utilisation concomitante de 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 avec la carbamazépine (connue pour ses propriétés inductrices sur les enzymes hépatiques), l'administration concomitante de carbamazépine et de 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 réponse clinique individuelle, l'administration de doses plus élevées de quétiapine. Il est à noter que la dose quotidienne maximale recommandée de TARO-QUETIAPINE 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 microsomique, 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 prenant de la quétiapine en concomitance avec de 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 avec le kétoconazole, l'administration concomitante des deux agents a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes 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 le t_{max} moyen 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 de type azole, les antibiotiques de type macrolide et les inhibiteurs de la protéase). Il faut faire preuve de 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 à libération immédiate (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 de fumarate de quétiapine à libération immédiate 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.) avec fumarate de quétiapine à libération immédiate (300 mg, 2 f.p.j.) a augmenté la clairance de fumarate de quétiapine à libération immédiate 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-aliment

TARO-QUETIAPINE peut être administré avec ou sans aliments.

9.6. Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7. Interactions médicament-test 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

TARO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate), 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 à libération immédiate.

10.2. Pharmacodynamique

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 H₁ (*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 d'activité antipsychotique, tels que l'évitement conditionné chez les primates. Il inverse également les actions des agonistes dopaminergiques mesurées soit comportementale soit électrophysiologiquement chez la souris, le rat, le chat et le singe. La quétiapine augmente également les taux des métabolites de la dopamine, l'acide homovanillique (HVA) et la 3,4 dihydroxyphénylalanine (DOPAC) dans le cerveau, qui sont considérés comme des indices neurochimiques du blocage des récepteurs de la dopamine D₂. La mesure dans laquelle le métabolite de la norquétiapine contribue à l'activité pharmacologique de la fumarate de quétiapine à libération immédiate chez l'homme n'est pas

connue.

Dans les tests précliniques prédictifs de l'EPS, la quétiapine est différente des antipsychotiques typiques et a un profil atypique. La quétiapine ne produit pas de supersensibilité aux récepteurs de la dopamine D2 après une administration chronique. La quétiapine ne produit qu'une faible catalepsie à des doses efficaces de blocage des récepteurs de la dopamine D2. La quétiapine démontre une sélectivité pour le système limbique en produisant un blocage de la dépolarisation des neurones mésolimbiques A10 mais pas des neurones nigrostriataux contenant de la dopamine A9 après une administration chronique. La quétiapine présente une responsabilité dystonique minimale chez les singes Cebus sensibilisés à l'halopéridol ou naïfs de médicament après une administration aiguë et chronique.

Norquétiapine : À l'instar de la quétiapine, la norquétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT2 et 5HT1A (*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 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 5HT1A 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 5HT2B 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 norquétiapine 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'humain.

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) ont été testés *in vitro* pour leur affinité pour les récepteurs 5HT₂, D₁ et D₂ et des modèles animaux *in vivo*. Les principaux métabolites, l'acide parent et le sulfoxyde, sont pharmacologiquement inactifs dans le plasma. Les métabolites 7-hydroxy et 7-hydroxy N-désalkylés sont pharmacologiquement actifs avec une liaison *in vitro* comparable ou supérieure à celle du composé parent. Les concentrations plasmatiques maximales des métabolites 7-hydroxy et 7-hydroxy N-désalkylés ne représentent respectivement qu'environ 5 % et 2 % de celles de la quétiapine à l'état d'équilibre.

Élimination : La demi-vie d'élimination de la quétiapine est d'environ 6 à 7 heures en cas d'administrations multiples dans la plage posologique clinique proposée. La demi-vie d'élimination de la norquétiapine est d'environ 12 heures. La fraction de dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du métabolite plasmatique humain actif, la norquétiapine, est excrétée dans l'urine à moins de 5 %.

Populations particulières et états pathologiques

- **Gériatrie (> 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 à libération immédiate 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_{1/2} a augmenté de presque 45 %. Il faut donc faire preuve de prudence quand on utilise TARO-QUETIAPINE chez 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 à libération immédiate pour les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Troubles hépatiques](#), 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- Troubles rénaux](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

11. ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

TARO-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) doit être conservé entre 15 - 30°C.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N'est pas applicable.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

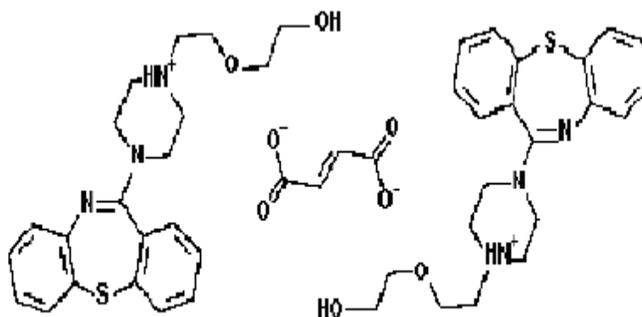
Substance pharmaceutique

Nom propre : fumarate de quétiapine

Nom chimique : Bis[2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]thiazépine-11-yl)pipérazine-1-yl]éthoxy)éthanol] fumarate (UICPA)

Formule moléculaire et Masse moléculaire: $C_{42}H_{50}O_4N_6S_2 \cdot C_4H_4O_4$ & 883,09 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le fumarate de quétiapine est une poudre blanche à blanc cassé. Il est seulement soluble in N,N-diméthylfor mamidine.

Constante d'ionisation : pKa = 3,3 et 6,8

Point de fusion: 170 - 176°C

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1. Essais cliniques par indication

Schizophrénie

L'efficacité de quétiapine (fumarate de quétiapine à libération immédiate) 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, dont voici les résultats :

Résultats de l'étude

1. Dans une étude contrôlée par placebo de 6 semaines (n = 361) portant sur cinq doses fixes de fumarate de quétiapine à libération immédiate (75, 150, 300, 600 et 750 mg/jour administrées trois fois par jour), les quatre doses de fumarate de quétiapine à libération immédiate 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, fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 libération immédiate 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 à libération immédiate (dose moyenne : 500 mg/jour) a été généralement supérieur au groupe 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 à libération immédiate (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 à libération immédiate 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 de fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 de l'étude

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

Dépression bipolaire

L'efficacité de fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 de l'étude

Dans les quatre essais, fumarate de quétiapine à libération immédiate à 300 mg/jour et à

600 mg/jour a réduit les symptômes dépressifs de façon statistiquement significative par rapport au placebo. L'effet antidépressif de fumarate de quétiapine à libération immédiate était statistiquement significatif à la semaine 1 (dans trois essais), à la semaine 2 (dans les quatre essais) et cet effet s'est maintenu durant les 8 semaines qu'a duré le traitement.

Soixante-quatre pour cent (64 %) des patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate 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 à libération immédiate (3,0 %) qu'avec le placebo (5,0 %).

14.3. Essai comparatif sur la biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence, croisée, randomisée, équilibrée, à deux périodes, deux traitements, deux séquences et à dose unique, effectuée à l'insu, comparant les comprimés de TARO-Quetiapine (fumarate de quétiapine) (Sun Pharma Canada Inc.) et les comprimés 1 x 25 mg de ^{Pr}SEROQUEL® (fumarate de quétiapine) (AstraZeneca Canada Inc.) menée auprès de 33 sujets hommes asiatique, adultes en santé dans des conditions de jeûne.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

quétiapine (1 x 25 mg) Tiré de données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-t} (ng.hr/mL)	540,84 594,06 (46,06)	577,86 624,06 (39,92)	93,53	86,99 – 100,57
ASC _{0-∞} (ng.hr/mL)	561,95 620,47 (48,24)	600,13 649,06 (40,36)	93,58	86,97 – 100,69
C _{max} (ng/mL)	161,26 172,58 (35,60)	169,15 180,90 (38,27)	95,31	85,90 – 105,74

T _{max} [^] (h)	1,00 (0,50 – 4,00)	0,83 (0,67 – 3,00)	-	-
T _{1/2} [~] (h)	5,94 (13,88)	5,96 (16,91)	-	-

* Comprimés de TARO-QUETIAPINE 25 mg (Sun Pharma Canada Inc.).

† Comprimés de ^{Pr}Seroquel® 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été acheté au Canada.

D'après l'estimation des moindres carrés.

[^] Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement.

[~] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

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 deux ans sur l'action cancérogène de la quétiapine chez les souris, ont montré que la quétiapine provoquait une augmentation reliée à la dose du dépôt pigmentaire dans la glande thyroïde. Les doses administrées étaient de 10-250 mg/kg chez les rats et de 75-750 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 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. La quétiapine a entraîné une réduction reliée 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 par la quétiapine, on a également observé une réduction de 25 % de la teneur en cholestérol du cortex externe du cristallin. Des cataractes d'origine médicamenteuse n'ont été 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 (voir le tableau 5 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

Les études de toxicité génétique avec la quétiapine montrent qu'il ne s'agit pas d'un mutagène ou d'un clastogène. Il n'y avait aucune preuve de potentiel mutagène dans les tests de mutation inverse (*Salmonella typhimurium* et *E. coli*) ou de mutation ponctuelle directe (CHO-HGPRT) ou dans deux tests pour les aberrations chromosomiques (test de clastogénèse des lymphocytes du sang périphérique humain et test du micronoyau des érythrocytes de la moelle osseuse du rat).

Pouvoir cancérogène

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

Reproduction et tératologie

Les résultats des études individuelles de reproduction et de tératologie, réalisées avec la quétiapine chez le rat et le lapin, sont résumés dans le tableau 8.

Des effets liés à des taux élevés de prolactine (réduction marginale de la fertilité masculine et de la pseudo-grossesse, périodes prolongées de diestrus, intervalle précoïtal accru et taux de grossesse réduit) ont été observés chez le rat, bien que ceux-ci ne soient pas directement pertinents pour l'homme en raison des différences entre les espèces dans le contrôle hormonal de la reproduction.

La quétiapine n'a eu aucun effet tératogène.

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

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^b re/ groupe/sexe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Rat Hla:(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 Hla:(SD)BR	Orale/ gavage	6 mois de traitement et 4 semaines de sevrage	29	0 25 50 150	Ptose à toutes les doses. Baisse du gain de poids corporel à 50 et à 150 mg/kg/jour. TSH plasmatique accrue et T ₃ 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.
Rat CrI:(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 (reliée 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 T ₄ 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 reliée 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 et 8 semaines de sevrage	3 ou 4	0 25 50 100	Sédation transitoire et fréquence cardiaque accrue pendant jusqu'à 8 semaines. Baisse 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.

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)	Faits saillants
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 4 semaines avec 1 semaine à chaque palier, puis 43,5 pendant 52 semaines	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 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 semaines de sevrage	4	0, dose croissante pendant 4 semaines, puis 25, 100 et 225 mg/kg/jour à raison de 3 doses/jour	Incidence et gravité des changements comportementaux reliées à la dose. Aucun signe anormal à l'arrêt du médicament. Réduction de 40-60 % du cholestérol 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 250 mg/kg/jour. Indices des globules rouges réduits et hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à 250 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)	Faits saillants
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 reliée 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 reliée 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 posologique maximale à 6 semaines)	Pigmentation et hypertrophie de cellules folliculaires thyroïdiennes. Incidence accrue d'adénomes bénins des cellules folliculaires 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 para-folliculaires 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	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité du mâle	Orale	Mâles traités pendant 14 semaines au total	Génération F ₀ : 1 ^{er} accouplement : 100 M, 200 F, 25 M, 50 F/ groupe 2 ^e accouplement : 25 M, 50 F/ groupe (groupes I et IV seulement)	0, 25, 50, 150 mâles uniquement, jusqu'à la fin de la 1 ^{re} période d'accouplement	1 ^{er} accouplement : Baisse du gain 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 F ₀ : traités jusqu'au j14 précédant l'accouplement et jusqu'au j24 pp chez les animaux assignés à une portée	Génération F ₀ : 264 M/132 F 66 F/ groupe 33 M/ groupe - non traités Génération F ₁ : 239 F/120 M 50 F/ groupe (49 groupe I) 25 M/ groupe	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 F ₁ 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 .
Rat Alpk:APfSD Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation	Génération F ₀ : 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.

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

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N ^{bre} / groupe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Rat Crj: Wistar Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation	Génération F ₀ : 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 F ₀ : 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 F ₀ : 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. MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. SEROQUEL® (quetiapine fumarate immediate-release tablets; 25, 100, 200, and 300 mg), submission control 254368, Product Monograph, AstraZeneca Canada Inc., November 29, 2021

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTARO-QUETIAPINE

Comprimés de Fumarate de Quétiapine à libération immédiate

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-QUETIAPINE** et à chaque renouvellement. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur **TARO-QUETIAPINE**.

Mises en garde et précautions

- TARO-QUETIAPINE appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques atypiques. Ces médicaments ont été associés à un taux de mortalité plus élevé lorsqu'ils sont utilisés chez des patients âgés atteints de démence (perte de mémoire et d'autres capacités mentales).
- TARO-QUETIAPINE ne doit pas être utilisé si vous êtes âgé et atteint de démence.

À quoi sert TARO-QUETIAPINE?

TARO-QUETIAPINE est utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie chez les adultes. Toutes les personnes atteintes de ce trouble n'ont pas les mêmes symptômes. Certains des symptômes les plus courants de la schizophrénie peuvent inclure :

- hallucinations (voir, sentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas)
- délires (croire des choses qui ne sont pas vraies)
- paranoïa (ne pas faire confiance aux autres ou se sentir très méfiant)
- éviter les membres de la famille et les amis et vouloir être seul
- se sentir déprimé, anxieux ou tendu

TARO-QUETIAPINE est également utilisé pour traiter les adultes qui souffrent d'épisodes maniaques ou dépressifs dans le trouble bipolaire. Le trouble bipolaire est une condition avec des symptômes tels que :

- se sentir invincible ou une toute puissante estime de soi gonflée
- avoir des pensées qui s'emballent, perdre facilement le fil de ses pensées
- réagir de manière excessive à ce que vous voyez ou entendez
- une mauvaise interprétation des événements
- accélérer vos activités, parler très vite, trop fort ou plus que d'habitude
- besoin de moins de sommeil

- avoir un mauvais jugement
- irritabilité sévère
- se sentir triste ou désespéré
- perte d'intérêt et de plaisir
- se sentir fatigué

TARO-QUETIAPINE ne guérit pas votre maladie, mais il peut vous aider à gérer vos symptômes et à vous sentir mieux.

Comment agit TARO-QUETIAPINE?

Les médicaments antipsychotiques affectent les produits chimiques qui permettent la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Les maladies qui affectent le cerveau peuvent être dues à un déséquilibre de certains produits chimiques (dopamine et sérotonine) dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent causer certains des symptômes que vous pourriez ressentir. Le mode d'action exact de TARO-QUETIAPINE est inconnu. Cependant, il semble ajuster l'équilibre de ces produits chimiques.

Quels sont les ingrédients de TARO-QUETIAPINE?

Ingrédients médicinaux: fumarate de quétiapine

Ingrédients non médicinaux: hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique de type A. L'enrobage du comprimé contient de l'hypromellose, du polyéthylène glycol 400 et du dioxyde de titane. L'enrobage du comprimé à 25 mg contient également de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol 4000 et du talc. L'enrobage du comprimé à 100 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. L'enrobage des comprimés à 200 mg et 300 mg contient également du talc.

TARO-QUETIAPINE se présente sous les formes posologiques suivantes :

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

N'utilisez pas TARO-QUETIAPINE si :

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

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-QUETIAPINE. Parlez de tout problème de santé ou de tout problème que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- Vous avez eu une réaction allergique à un médicament que vous avez pris pour traiter votre maladie.
- Vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez

TARO-QUETIAPINE.

- Buvez de l'alcool ou consommez des drogues illicites.
- Avoir des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.
- Avoir une pression artérielle basse ou élevée.
- Vous avez subi un AVC ou êtes à risque d'AVC.
- Avoir ou avoir des antécédents familiaux de :
 - o problèmes cardiaques
 - o tout problème avec la façon dont votre cœur bat
 - o maladie cardiaque
- Avoir des antécédents de convulsions (crises).
- Vous souffrez de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète, car TARO-QUETIAPINE peut augmenter votre glycémie.
- Vous avez des antécédents de problèmes hépatiques ou rénaux.
- Sachez que vous avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs dans le passé.
- Faites de l'exercice vigoureusement ou travaillez dans des endroits chauds ou ensoleillés.
- Présentez des facteurs de risque de développer des caillots sanguins tels que :
 - o des antécédents familiaux de caillots sanguins
 - o avoir plus de 65 ans fumer
 - o être en surpoids
 - o avoir récemment subi une intervention chirurgicale majeure (comme une arthroplastie de la hanche ou du genou)
 - o ne pas pouvoir se déplacer en raison d'un voyage en avion ou d'autres raisons
 - o prendre un contraceptif oral (« la pilule »)
- Souffrez ou avez déjà souffert de constipation sévère, d'un intestin bloqué ou de toute autre condition qui affecte votre gros intestin.
- Vous souffrez ou avez souffert d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil où votre respiration est interrompue pendant le sommeil) et vous prenez des médicaments qui ralentissent l'activité normale du cerveau (« déprimeurs ») ou la respiration.
- avez ou avez eu une condition où votre vessie ne se vide pas ou ne se vide pas complètement (rétention urinaire).
- Avoir un glaucome à angle fermé ou une pression à l'intérieur de vos yeux.
- sont à risque de pneumonie par aspiration.

Autres avertissements à connaître :

Automutilation : si vous pensez à vous faire du mal ou à vous suicider à tout moment, contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Vous trouverez peut-être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimé ou que vous souffrez d'une autre maladie mentale. Demandez-leur de lire cette brochure. Vous pourriez leur demander de vous dire s'ils :

- Pensez que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave.
- Vous vous inquiétez des changements dans votre comportement.

Effets sur les nouveau-nés : Dans certains cas, les bébés nés d'une mère prenant TARO-QUETIAPINE

pendant la grossesse présentent des symptômes de sevrage sévères qui nécessitent l'hospitalisation du nouveau-né. Parfois, les symptômes peuvent disparaître d'eux-mêmes. Soyez prêt à demander de l'aide médicale d'urgence pour votre nouveau-né s'il :

- Avoir de la difficulté à respirer.
- Sont trop somnolents.
- Avoir une raideur musculaire ou des muscles souples (comme une poupée de chiffon).
- tremblent.
- Vous avez de la difficulté à vous nourrir.

Surveillance et tests : Votre médecin peut effectuer des tests avant de commencer le traitement par TARO-QUETIAPINE et il peut vous surveiller pendant le traitement. Ces tests peuvent inclure :

- Analyses sanguines à surveiller :
 - o sucre dans le sang
 - o nombre de globules rouges et blancs
 - o quantité de plaquettes
 - o enzymes hépatiques
 - o taux de lipides (un type de corps gras dans votre corps)
 - o taux de créatine phosphokinase (une substance dans les muscles)
 - o taux de prolactine (une hormone dans votre corps)
- Contrôles du poids corporel pour surveiller tout gain de poids.
- Des examens de la vue pour surveiller tout changement de lentille dans vos yeux.

Déshydratation et surchauffe : Il est important de ne pas avoir trop chaud ou de ne pas se déshydrater pendant que vous prenez TARO-QUETIAPINE.

- Ne faites pas trop d'exercice.
- Par temps chaud, restez à l'intérieur dans un endroit frais si possible.
- Restez à l'abri du soleil.
- Ne portez pas trop de vêtements ou de vêtements lourds.
- Boire beaucoup d'eau.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TARO-QUETIAPINE peut provoquer une somnolence. Après avoir pris TARO-QUETIAPINE, donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Problèmes cardiaques : Une cardiomyopathie (affaiblissement du muscle cardiaque) et une myocardite (inflammation du cœur) ont été signalées chez certains patients. Cependant, on ne sait pas si le traitement par TARO-QUETIAPINE est lié à ces problèmes.

TARO-QUETIAPINE peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) une condition qui affecte le système nerveux.
- Réactions cutanées graves pouvant mettre la vie en danger telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), l'érythème polymorphe (EM) et la réaction médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

- Dyskinésie tardive (TD) et symptômes extrapyramidaux (EPS), troubles qui affectent vos mouvements.
- Pancréatite (inflammation du pancréas).

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves et sur d'autres. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous pensez que vous ressentez l'un de ces effets secondaires graves.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médecines alternatives.

Les produits suivants peuvent interagir avec TARO-QUETIAPINE :

- TARO-QUETIAPINE peut augmenter les effets de l'alcool.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle tels que le diltiazem, le vérapamil.
- Médicaments utilisés pour traiter les convulsions tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le divalproex.
- Médicaments utilisés pour traiter la psychose tels que la thioridazine.
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que la néfazodone.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections (antibiotiques) tels que l'érythromycine, la clarithromycine.
- Les médicaments appelés « anticholinergiques », qui provoquent la constipation ou peuvent affecter votre capacité à vider votre vessie.
- Le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.
- La 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.
- Les médicaments qui affectent la façon dont votre cœur bat, notamment les médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique appelés « diurétiques » (« pilules d'eau »).
- Médicaments appelés « inhibiteurs de protéase » utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Effet sur les dépistages urinaires : TARO-QUETIAPINE peut entraîner des résultats positifs pour la méthadone ou certains médicaments pour la dépression appelés « antidépresseurs tricycliques » (ATC), même si vous ne prenez pas ces médicaments. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez TARO-QUETIAPINE afin des tests plus spécifiques peuvent être effectués.

Comment prendre TARO-QUETIAPINE :

- Même si vous vous sentez mieux, ne modifiez PAS votre dose ou n'arrêtez PAS de prendre TARO-QUETIAPINE sans en parler à votre professionnel de la santé.
- TARO-QUETIAPINE peut être pris avec ou sans nourriture.

- Essayez de prendre TARO-QUETIAPINE à la même heure chaque jour.

Dose habituelle:

Schizophrénie

La dose initiale habituelle est de 25 mg, deux fois par jour. La gamme de dose recommandée est de 25 à 400 mg, pris deux fois par jour.

Manie bipolaire

La dose initiale habituelle est de 50 mg, deux fois par jour. La gamme de dose recommandée est de 50 à 400 mg, pris deux fois par jour.

Dépression bipolaire

Le schéma posologique habituel est de 50 mg le jour 1, 100 mg le jour 2, 200 mg le jour 3 et 300 mg le jour 4 et suivants en une prise une fois par jour. Votre médecin peut augmenter la dose à 400 mg le jour 5 et jusqu'à 600 mg par jour à partir du jour 8 en fonction de votre réponse et de votre tolérance. La dose maximale est de 600 mg par jour.

Il faut du temps pour se sentir mieux et vous devez vous attendre à ce que certains symptômes s'améliorent lentement au cours des premières semaines de traitement. N'arrêtez pas de prendre TARO-QUETIAPINE ou ne modifiez pas l'heure à laquelle vous prenez TARO-QUETIAPINE sans en parler d'abord à votre médecin.

Si vous arrêtez brusquement de prendre TARO-QUETIAPINE, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage comme de l'insomnie (incapacité de dormir), des nausées et des vomissements. Tenez votre médecin bien informé de la façon dont vous vous sentez, à la fois bon et mauvais. Ce faisant, vous et votre médecin serez en mesure de vous assurer que vous recevez la meilleure dose de TARO-QUETIAPINE pour vous.

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de TARO-QUETIAPINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous manquez une dose de quelques heures seulement, prenez-la dès que possible. Si la majeure partie de la journée s'est écoulée depuis votre dose oubliée, sautez cette dose et attendez la prochaine dose prévue. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-QUETIAPINE?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant TARO-QUETIAPINE. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

- Étourdissements ou sensation de faiblesse

- Vertiges ou somnolence
- Chutes
- Mal de crâne
- Fièvre et symptômes pseudo-grippaux
- Gorge irritée
- Nausées ou vomissements
- Indigestion
- Maux d'estomac ou maux d'estomac
- Constipation
- La diarrhée
- Irritabilité
- Essoufflement
- Fréquence cardiaque lente ou rapide
- Se sentir faible
- Gonflement des bras et des jambes
- Vision floue
- Bouche sèche
- Difficulté à avaler
- Avoir plus faim
- Gain de poids
- Difficulté à dormir ou à s'endormir
- Rêves et cauchemars anormaux
- Problèmes d'élocution ou de langage

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Mouvements musculaires anormaux, y compris difficulté à démarrer les mouvements musculaires, tremblements, agitation ou raideur musculaire sans douleur		✓	
Fréquent			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang): augmentation de la soif, mictions fréquentes, faim excessive, maux de tête, vision trouble et fatigue.		✓	
Hypotension (pression artérielle basse): étourdissements, évanouissements, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Constipation nouvelle ou aggravée.		✓	
Peu fréquent			
Confusion: orientation altérée, attention réduite, mémoire altérée, processus de pensée anormal.		✓	
Syndrome des jambes sans repos: sensations désagréables dans les jambes.		✓	
Convulsions (crises): perte de conscience avec tremblements incontrôlables.			✓
Dyskinésie tardive: contractions musculaires ou mouvement inhabituel/anormal de votre visage ou de votre langue ou d'autres parties de votre corps.		✓	
Rétention urinaire: ne pas pouvoir uriner.			✓
Rare			
Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs): infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Caillots sanguins: gonflement, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe qui peut être chaud au toucher. Vous pouvez développer une douleur thoracique soudaine, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques.		✓	
Hypothermie (faible température corporelle): frissons, troubles de l'élocution ou marmonnements, respiration lente et superficielle, pouls faible, très faible énergie, confusion ou perte de mémoire.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Blocage ou obstruction intestinale (blocage qui arrête ou altère le passage du contenu des intestins): crampes dans l'abdomen qui peuvent commencer soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleurs qui vont et viennent mais qui durent ensuite, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée.		✓	
Trouble du foie: jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN): raideur musculaire sévère ou inflexibilité avec fièvre élevée, battements cardiaques rapides ou irréguliers, sueurs, état de confusion ou de conscience réduite.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas): douleur abdominale haute, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité au toucher de l'abdomen.		✓	
Priapisme: Érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis.			✓
Somnambulisme (somnambulisme): sortir du lit alors que vous n'êtes pas complètement éveillé et faire des activités comme marcher, parler ou manger que vous ne vous souvenez pas avoir faites le lendemain.		✓	
Très rare			
Réaction allergique: difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité musculaire, faiblesse musculaire, urines rouge-brun (couleur thé).		✓	
Apnée du sommeil : arrêtez de respirer pendant de courtes périodes pendant votre sommeil nocturne normal.			✓
Fré- quence incon- nue			
Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite cutanée) : éruption cutanée avec de petites bosses rouges ou violettes.		✓	
Réactions cutanées sévères : fièvre, éruption cutanée sévère, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle pouvant apparaître dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou alors
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Stockage:

- Conservez TARO-QUETIAPINE entre 15 - 30°C.
- La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'étiquette de l'emballage. N'utilisez pas le médicament après cette date.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre TARO-QUETIAPINE ou si vous constatez que la date de péremption des comprimés est dépassée, veuillez rapporter tout médicament restant à votre pharmacien.

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

Si vous désirez plus d'informations sur TARO-QUETIAPINE :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Trouvez la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé et comprenant ces renseignements destinés aux patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); ou en composant le 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par :
Sun Pharma Canada inc.

Dernière révision : 9 mars 2022