

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrNRA-Quetiapine XR**

Comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée, 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg de quétiapine

(sous forme de fumarate de quétiapine), pour administration orale

Norme Maison

Agent antipsychotique / antidépresseur

Nora Pharma Inc.  
40 rue Prince-Arthur, Suite 310  
Saint-Lambert, Quebec  
J4P 1X2

Date d'approbation initiale :  
le 06 janvier 2021

Date de révision :  
le 1 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262101

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique - Rhabdomyolyse	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	04/2022

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières.....	26
7.1.1 Femmes enceintes.....	26
7.1.2 Allaitement.....	26
7.1.3 Enfants.....	27
7.1.4 Personnes âgées.....	28
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>29</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	29
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	29

8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	43
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	46
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	47
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	51
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>53</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	53
9.3	Interactions médicament-comportement.....	53
9.4	Interactions médicament-médicament.....	53
9.5	Interactions médicament-aliment.....	55
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	55
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	55
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>56</b>
10.1	Mode d'action.....	56
10.2	Pharmacodynamie.....	56
10.3	Pharmacocinétique.....	57
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>59</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>59</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>60</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>60</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>61</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	61
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	69
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>74</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>74</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>83</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>84</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

#### Schizophrénie

NRA-Quetiapine XR (fumarate de quétiapine à libération prolongée) est indiqué pour :

- le traitement des manifestations de la schizophrénie.

#### Trouble bipolaire

NRA-Quetiapine XR est indiqué en monothérapie pour :

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

#### Trouble dépressif majeur

NRA-Quetiapine XR est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes du trouble dépressif majeur (TDM) lorsqu'il y a eu échec du traitement par les agents antidépresseurs présentement approuvés, en raison d'un manque d'efficacité ou de tolérabilité.

Bien que rien ne prouve que NRA-Quetiapine XR soit plus efficace que les autres antidépresseurs, cet agent offre une option thérapeutique pour les patients chez qui les traitements antidépresseurs antérieurs ont échoué.

Les cliniciens doivent tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées aux agents antipsychotiques, c'est-à-dire la classe de médicaments à laquelle appartient NRA-Quetiapine XR. Parmi les préoccupations relatives à l'innocuité, on trouve notamment : gain de poids, hyperlipidémie, hyperglycémie, dyskinésie tardive et syndrome malin des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Seuls les cliniciens conscients de l'importance des problématiques d'innocuité liées à cette classe de médicaments et aptes à effectuer le dépistage précoce et la prise en charge des problématiques susmentionnées devraient prescrire NRA-Quetiapine XR aux patients atteints de TDM.

L'innocuité à long terme de fumarate de quétiapine à libération prolongée dans le TDM n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Par conséquent, le médecin qui choisit NRA-Quetiapine XR pour traiter le TDM devrait l'administrer pendant la période la plus courte cliniquement indiquée. Lorsqu'un traitement à plus long terme est indiqué, le médecin doit périodiquement réévaluer les bienfaits à long terme du médicament chez chaque patient, tout en tenant compte des risques que son utilisation à long terme comporte (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par

Santé Canada (voir [7.1 Populations particulières](#)).

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : NRA-Quétiapine XR n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

## 2. CONTRE-INDICATIONS

NRA-Quétiapine XR (fumarate de quétiapine à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non-médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

## 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

- **Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence**
- **Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez les patients recevant un placebo.** L'analyse de 13 essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) et regroupant ce type de patients a révélé un risque de décès moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart semblaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées - Emploi chez les patients âgés atteints de démence](#)).

## 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Pour connaître les considérations chez les populations particulières, voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique - Considérations posologiques chez les populations particulières](#).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Schizophrénie

Dose habituelle : La vitesse de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), est présentée dans le tableau ci-dessous.

	Jour 1	Jour 2	Après le jour 2
--	--------	--------	-----------------

Posologie uniquotidienne	300 mg	600 mg	Jusqu'à 800 mg
-----------------------------	--------	--------	----------------

La dose doit être ajustée à l'intérieur de l'intervalle posologique efficace de 400 mg à 800 mg par jour, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. Dans un essai clinique contrôlé, l'effet thérapeutique des doses de 600 mg et de 800 mg du fumarate de quétiapine à libération prolongée était plus grand que celui obtenu avec une dose de 400 mg (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients schizophrènes.

La nécessité de poursuivre l'administration des médicaments pour la maîtrise des SEP doit être réévaluée périodiquement, car le fumarate de quétiapine à libération prolongée n'a pas été associé à des SEP survenant au cours du traitement pour l'éventail des doses cliniques.

### **Trouble bipolaire**

#### Manie bipolaire :

Dose habituelle : La vitesse de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), est présentée dans le tableau ci-dessous.

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Après le jour 2</b>
Posologie uniquotidienne	300 mg	600 mg	Jusqu'à 800 mg

La dose doit être ajustée à l'intérieur de l'intervalle posologique efficace de 400 mg à 800 mg par jour, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient.

L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients atteints de manie bipolaire.

#### Dépression bipolaire :

Dose habituelle : La vitesse de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), est présentée dans le tableau ci-dessous.

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Jour 3</b>	<b>À partir du jour 4</b>
Posologie uniquotidienne	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

La dose cible habituelle est de 300 mg/jour. La dose peut être augmentée encore plus en fonction de la réponse et de la tolérabilité du patient. La dose maximale est de 600 mg/jour.

Dans les essais cliniques sur le fumarate de quétiapine à libération immédiate, l'efficacité antidépressive a été démontrée à des doses de 300 mg/jour et de 600 mg/jour du fumarate de quétiapine à libération immédiate, cependant on n'a observé aucun bienfait additionnel durant le traitement de courte durée chez les patients qui prenaient 600 mg/jour.

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

### **Trouble dépressif majeur**

NRA-Quetiapine XR est indiqué pour le soulagement des symptômes du trouble dépressif majeur (TDM) lorsqu'il y a eu échec du traitement par les agents antidépresseurs présentement approuvés, en raison d'un manque d'efficacité ou de tolérabilité. Bien que rien ne prouve que NRA-Quetiapine XR soit plus efficace que les autres antidépresseurs, cet agent offre une option thérapeutique pour les patients chez qui les traitements antidépresseurs antérieurs ont échoué.

Les cliniciens doivent tenir compte des préoccupations relatives à l'innocuité associées aux agents antipsychotiques, c'est-à-dire la classe de médicaments à laquelle appartient NRA-Quetiapine XR. Parmi les préoccupations relatives à l'innocuité, on trouve notamment : gain de poids, hyperlipidémie, hyperglycémie, dyskinésie tardive et syndrome malin des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Seuls les cliniciens conscients de l'importance des problématiques d'innocuité liées à cette classe de médicaments et aptes à effectuer le dépistage précoce et la prise en charge des problématiques susmentionnées devraient prescrire NRA-Quetiapine XR aux patients atteints de TDM.

Dose habituelle : La vitesse de l'ajustement posologique, établie d'après les essais cliniques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), est présentée dans le tableau ci-dessous.

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Jour 3</b>
Posologie uniquotidienne	50 mg	50 mg	150 mg

La dose cible habituelle est de 150 mg. Certains patients peuvent répondre à une dose aussi faible que 50 mg/jour. La dose peut être augmentée à 300 mg/jour après le jour 4 lorsque cela est cliniquement indiqué. Les essais cliniques ont démontré l'efficacité des doses comprises entre 50 et 300 mg/jour, mais l'incidence de certaines manifestations indésirables augmente avec la dose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'innocuité des doses dépassant 300 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients atteints de TDM.

Certaines des préoccupations associées à l'innocuité de NRA-Quetiapine XR, ainsi qu'à la classe d'agents dont il fait partie (antipsychotiques), semblent liées à la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Par conséquent, il faut périodiquement réévaluer la dose de NRA-Quetiapine XR utilisée afin d'atteindre et de maintenir la dose efficace la plus

faible possible. En outre, puisque l'innocuité à long terme de NRA-Quetiapine XR dans le TDM n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique, le médecin qui choisit NRA-Quetiapine XR pour traiter le TDM devrait l'administrer pendant la période la plus courte cliniquement indiquée. Lorsqu'il croit qu'un traitement à plus long terme est indiqué, le médecin doit périodiquement réévaluer les bienfaits à long terme du médicament chez l'individu, tout en tenant compte des risques que son utilisation à long terme comporte.

### **Faire passer les patients des comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate aux comprimés NRA-Quetiapine XR**

Pour une posologie plus pratique, les patients qui, à l'heure actuelle, prennent une dose fractionnée de fumarate de quétiapine, préparation à libération immédiate peuvent passer à NRA-Quetiapine XR et prendre une dose quotidienne totale équivalente une fois par jour. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires chez certains patients.

### **Faire passer les patients d'un autre antidépresseur à NRA-Quetiapine XR**

Pour bon nombre d'antidépresseurs, il est recommandé de réduire graduellement la posologie avant d'arrêter complètement la prise du médicament (les médecins doivent consulter la monographie approuvée de l'antidépresseur concerné). On ne dispose d'aucune donnée recueillie systématiquement pour guider le passage d'un autre antidépresseur à NRA-Quetiapine XR. De façon générale, une période de sevrage ne devrait pas être nécessaire entre l'arrêt d'un antidépresseur et le début de la prise de NRA-Quetiapine XR. Le médecin peut choisir d'amorcer le traitement par NRA-Quetiapine XR tout en diminuant graduellement la posologie de l'autre antidépresseur, mais cela risque d'entraîner des effets indésirables additionnels pour le patient pendant la période de chevauchement.

### **Faire passer les patients d'un autre antipsychotique à NRA-Quetiapine XR**

On ne dispose d'aucune donnée recueillie systématiquement pour guider le passage d'un autre antipsychotique à NRA-Quetiapine XR. On ne dispose pas non plus d'information relativement à l'administration en concomitance de NRA-Quetiapine XR avec d'autres antipsychotiques. Bien que la cessation immédiate du traitement antipsychotique antérieur puisse être acceptable pour certains patients, une diminution plus graduelle de la posologie pourrait être plus appropriée dans d'autres cas. Dans tous les cas toutefois, on doit veiller à réduire au maximum la période de chevauchement des deux traitements antipsychotiques. Lors du passage d'un antipsychotique sous forme dépôt à NRA-Quetiapine XR, et lorsque cela est médicalement justifié, il convient d'amorcer l'administration de NRA-Quetiapine XR en remplacement de la prochaine injection prévue. La nécessité de poursuivre le traitement médicamenteux des SEP, le cas échéant, doit aussi être périodiquement réévaluée.

Le schéma d'ajustement posologique croisé suivant a été utilisé lors des essais cliniques sur la schizophrénie.

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Jour 3</b>
NRA-Quetiapine XR	300 mg	600 mg	Jusqu'à 800 mg
% de la dose du traitement	75 %	50 %	25 %

## Considérations posologiques chez les populations particulières

### Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir [7.1 Populations particulières](#)).

### Personnes âgées

Comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques, NRA-Quetiapine XR doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, surtout durant la période initiale d'ajustement de la dose. Il est possible que l'ajustement de la dose de NRA-Quetiapine XR doive se faire plus lentement et que la dose thérapeutique quotidienne doive être inférieure à celle prescrite aux patients plus jeunes. Dans les essais cliniques, 68 patients, âgés de 65 ans et plus, ont été traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (voir [7.1 Populations particulières](#)). Compte tenu de l'expérience limitée avec ce produit chez les patients âgés et de la plus forte incidence de maladies et de médicaments concomitants, l'utilisation de NRA-Quetiapine XR chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions. Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne du fumarate de quétiapine à libération immédiate était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. Le traitement auprès des patients âgés doit être institué avec la dose la plus faible possible de NRA-Quetiapine XR (c.-à-d. 50 mg/jour). Ensuite, on peut augmenter la dose par paliers de 50 mg/jour jusqu'à la dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient.

Chez les patients âgés atteints de TDM, la dose initiale est fixée à 50 mg pour les jours 1 à 3; la dose peut ensuite être augmentée à 100 mg le jour 4 et à 150 mg le jour 8 (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### Insuffisance hépatique

La quétiapine est largement métabolisée par le foie (voir [10.3 Pharmacocinétique - Populations et états pathologiques particuliers](#)). Il faut donc faire preuve de prudence quand on utilise NRA-Quetiapine XR chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période initiale d'ajustement posologique. Le traitement auprès des patients âgés doit être institué avec la dose la plus faible possible de NRA-Quetiapine XR (c.-à-d. 50 mg/jour). Ensuite, on peut augmenter la dose par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à la dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier de quétiapine chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave. Toutefois, si un traitement par NRA-Quetiapine XR est jugé nécessaire par le clinicien, le médicament doit être utilisé avec grande prudence dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique - Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### Insuffisance rénale

L'expérience clinique étant encore limitée, la prudence est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#)).

#### 4.4 Administration

NRA-Quetiapine XR doit être administré par voie orale seulement.

Les comprimés de NRA-Quetiapine XR doivent être avalés entiers; il ne faut pas les couper, les croquer ni les écraser.

NRA-Quetiapine XR peut être administré avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

NRA-Quetiapine XR doit être administré une fois par jour, en général le soir.

#### 4.5 Dose oubliée

NRA-Quetiapine XR doit être pris à la même heure, chaque jour. En cas d'oubli d'une dose le jour précédent, il faut prendre la prochaine dose de NRA-Quetiapine XR le jour suivant à l'heure prévue.

### 5. SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

#### Expérience

##### Essais cliniques :

Dans un essai clinique, un décès a été signalé à la suite de la prise d'une surdose de 13 600 mg de quetiapine en monothérapie. Toutefois, on a déjà rapporté que des patients ont survécu à la suite de la prise de surdoses aiguës allant jusqu'à 30 000 mg de quetiapine. La plupart des patients qui ont pris des doses excessives de quetiapine n'ont signalé aucune manifestation ou se sont rétablis complètement à la suite des manifestations signalées.

##### Expérience après la commercialisation du produit :

Après la commercialisation, on a rapporté des cas de coma et de décès chez des patients qui ont pris une surdose du fumarate de quetiapine, préparation à libération immédiate. La dose la plus faible rapportée comme étant associée à un coma était de 5000 mg; le patient était complètement rétabli trois jours plus tard. La dose la plus faible rapportée comme étant associée à un décès était de 6000 mg.

Il y a eu des cas d'allongement de l'intervalle QT avec des surdoses suivant la commercialisation du produit.

Les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent être plus susceptibles de présenter les effets d'une surdose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hypotension](#)).

[et syncope](#)).

Le surdosage de fumarate de quétiapine à libération prolongée peut entraîner la formation d'un bézoard de l'estomac. Il est donc recommandé de procéder aux examens diagnostiques appropriés par imagerie médicale afin d'orienter la suite de la prise en charge du patient. Il se peut qu'un lavage d'estomac ne permette pas d'éliminer le bézoard en raison de sa consistance gluante et gommeuse. Le retrait des pharmacobézoards par endoscopie a maintes fois été réalisé avec succès.

### Symptômes

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

### Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas d'intoxication grave, la possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être envisagée. Par ailleurs, il est recommandé d'appliquer les mesures de soins intensifs incluant le rétablissement et le maintien de la perméabilité des voies aériennes, une oxygénation et une ventilation pulmonaire efficaces ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire. Dans ce contexte, les rapports publiés de symptômes anticholinergiques décrivent un renversement des effets graves sur le système nerveux central, y compris le coma et le délire, par l'administration de physostigmine (1 à 2 mg) par voie intraveineuse, sous surveillance ECG continue. Si on utilise le salicylate de physostigmine, du sulfate d'atropine doit être disponible pour renverser les effets cholinergiques excessifs tels que la bradycardie, la sialorrhée, les vomissements et le bronchospasme. En cas de surdosage de quétiapine, l'hypotension réfractaire doit être traitée à l'aide de mesures appropriées, comme l'administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine doivent être évitées, étant donné que la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension dans le contexte du blocage des récepteurs alpha causé par la quétiapine).

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

## 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée / 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg	Le comprimé contient les excipients suivants : hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone K30, talc, cellulose

		microcristalline et chlorure de sodium. L'enrobage du comprimé contient : hydroxypropylméthylcellulose (200 mg, 300 mg, 400 mg), alcool polyvinyle (50 mg, 150 mg), polyéthylène glycol, talc (50 mg, 150 mg), dioxyde de titane, oxyde de fer rouge (comprimés à 50 mg) et oxyde de fer jaune (comprimés à 50, 200 et 300 mg).
--	--	---

NRA-Quetiapine XR (fumarate de quétiapine à libération prolongée) est présenté en comprimés pelliculés contenant du fumarate de quétiapine équivalant à 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de quétiapine sous forme de base libre.

Les comprimés de quétiapine à 50 mg sont de couleur pêche, en forme de capsules pelliculées, biconvexes, portant l'inscription 'AB1' sur un côté, et rien sur l'autre, et sont conditionnés en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés de quétiapine à 150 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de capsules pelliculées, biconvexes, portant l'inscription 'AB2' sur un côté, et rien sur l'autre, et sont conditionnés en flacons de PEHD de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés de quétiapine à 200 mg sont jaunes, en forme de capsules pelliculées, biconvexes, portant l'inscription 'FV3' sur un côté, et rien sur l'autre, et sont conditionnés en flacons de PEHD de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés de quétiapine à 300 mg sont jaune pâle, en forme de capsules pelliculées, biconvexes, portant l'inscription 'FV4' sur un côté, et rien sur l'autre, et sont conditionnés en flacons de PEHD de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés de quétiapine à 400 mg sont blancs, en forme de capsules pelliculées, biconvexes, portant l'inscription 'FV5' sur un côté, et rien sur l'autre, et sont conditionnés en flacons de PEHD de 60 et 100 comprimés.

## 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### Régulation de la température corporelle

Un dérèglement de la capacité de l'organisme à réduire la température centrale a été attribué aux antipsychotiques (y compris NRA-Quetiapine XR [fumarate de quétiapine à libération prolongée]). Des précautions particulières sont nécessaires lorsqu'on prescrit NRA-Quetiapine XR à des patients pouvant être exposés à des situations qui contribuent à une augmentation de la température centrale (p. ex. activité physique poussée, exposition à la chaleur extrême), qui prennent déjà des médicaments ayant une activité anticholinergique ou qui sont prédisposés à la déshydratation (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques - Pyrexie](#)).

### Dépendance et tolérance

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

### Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement)

Des symptômes de sevrage aigus, comme de l'insomnie, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, des étourdissements et de l'irritabilité ont été décrits après l'arrêt brusque de la prise d'antipsychotiques, y compris de la quétiapine. Un retrait graduel au cours d'une période d'au moins une ou deux semaines est recommandé. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

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

### **Cardiovasculaire**

#### Hypotension et syncope

Comme pour les autres médicaments dont l'activité de blocage des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques est forte, la quétiapine peut provoquer de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements, et parfois une syncope, en particulier durant la période initiale d'ajustement posologique. Ces troubles peuvent provoquer des chutes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans des essais contrôlés par placebo portant sur les comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée, on a observé peu de différence dans le taux de syncope, un effet indésirable, entre les patients traités avec les comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée (0,5 %, 11/2388) et les patients qui prenaient le placebo (0,3 %, 4/1267).

On a observé des cas de syncope chez 1 % (35/4083) des patients traités par le fumarate de quétiapine, préparation à libération immédiate contre 0,3 % (3/1006) des patients sous placebo et 0,4 % (2/527) des patients sous agents de comparaison actifs.

NRA-Quétiapine XR doit être administré avec prudence aux patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (p. ex. antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), de maladies vasculaires cérébrales ou d'autres affections les prédisposant à l'hypotension (p. ex. déshydratation, hypovolémie et traitement par des antihypertenseurs) (voir [5 SURDOSAGE](#)).

### Allongement de l'intervalle QT

Dans les essais cliniques, la quétiapine n'a pas été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT absolu. Toutefois, l'effet sur l'intervalle QT n'a pas été systématiquement évalué dans une étude approfondie à ce sujet. Après la commercialisation du produit, il y a eu des rapports de cas d'allongement de l'intervalle QT avec des doses thérapeutiques chez des patients atteints de maladies concomitantes et chez des patients prenant des médicaments connus pour causer un déséquilibre électrolytique ou un allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'avec des surdoses (voir [5 SURDOSAGE](#)). Tout comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou qui présentent des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est aussi de mise lorsque la quétiapine est prescrite avec des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QT ou avec des neuroleptiques, surtout chez les patients qui présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, soit les patients âgés, les patients atteints du syndrome du QT long congénital, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### Cardiomyopathie et myocardite

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

### **Endocrinien/métabolisme**

#### Aggravation de plus d'un paramètre métabolique (notamment élévation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyperglycémie et gain pondéral)

Chez certains patients, on a observé dans des études cliniques une aggravation de plus d'un paramètre métabolique parmi le poids, la glycémie et la lipidémie. Les changements dans ces paramètres doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

#### Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

Des cas très fréquents ( $\geq 10\%$ ) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ( $\geq 2,258$  mmol/L à au moins une occasion), de hausses du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ( $\geq 6,2064$  mmol/L à au moins 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les changements lipidiques doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Dans des essais cliniques sur le traitement de la schizophrénie, les patients traités par les comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée ont présenté des augmentations moyennes des taux de cholestérol et de triglycérides de 4 % et de 14 %, respectivement par

rapport aux valeurs de départ, alors qu'on a observé des baisses moyennes de 2 % et de 6 % de ces taux chez les patients sous placebo. Dans un essai clinique d'une durée de 3 semaines sur la manie bipolaire, les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont présenté des hausses des taux moyens de cholestérol et de TG de 2 % et de 20 %, respectivement, comparativement à des baisses de ces taux moyens de 2 % et de 5 % chez les patients qui ont pris le placebo. Dans un essai clinique sur la dépression bipolaire, le taux moyen de cholestérol s'est abaissé de 2 % par rapport au départ et le taux moyen de triglycérides s'est accru de 11 % par rapport au départ chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée comparativement à des baisses de 3 % du taux moyen de cholestérol et de 2 % du taux moyen de triglycérides chez les patients sous placebo. Dans des essais cliniques de 6 semaines sur le traitement du TDM en monothérapie, les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont présenté une augmentation moyenne du taux de triglycérides de 8 % par rapport aux valeurs de départ, alors qu'on a observé une baisse moyenne de 1 % de ce taux chez les patients ayant reçu le placebo. Au cours de ces mêmes essais cliniques, tant les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que ceux ayant reçu le placebo ont connu des baisses du taux de cholestérol moyen par rapport aux valeurs de départ, soit des baisses respectives de 1 % et de 3 %. Lors d'un essai à répartition aléatoire à plus long terme portant sur le sevrage de patients atteints de TDM (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), les patients ayant complété au moins 158 jours de traitement par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 196) ont présenté des augmentations moyennes du taux de triglycérides d'environ 5 % par rapport aux valeurs de départ, et des baisses moyennes du taux de cholestérol d'environ 4 % par rapport aux valeurs de départ.

### Hyperglycémie

Comme avec les autres antipsychotiques, de rares cas ( $\geq 0,01$  % à  $< 0,1$  %) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation d'un diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels) ont été rapportés pendant un traitement avec la quétiapine après sa commercialisation, parfois chez des patients sans antécédent signalé d'hyperglycémie (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Dans des 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 ( $\geq 1$  % à  $< 10$  %) chez les patients qui recevaient la quétiapine. Aussi, des rapports occasionnels de diabète ont été signalés (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

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

manifestations indésirables liées à l'hyperglycémie chez les patients traités par antipsychotique atypique.

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

### Gain pondéral

Durant les essais cliniques contrôlés contre placebo menés pendant 6 semaines auprès de patients schizophrènes, les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont gagné en moyenne 1,77 kg (n = 951) comparativement à 2,19 kg (n = 414) pour les patients qui prenaient le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Le gain pondéral moyen chez les patients qui prenaient le placebo était de 0,26 kg (n = 319). Dans un essai clinique contrôlé par placebo sur la manie bipolaire d'une durée de 3 semaines, les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont pris en moyenne 1,3 kg (n = 151) comparativement à 0,1 kg (n = 160) pour les patients qui ont pris le placebo. Dans un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de 8 semaines sur le traitement de la dépression bipolaire, le gain pondéral moyen chez les patients sous le fumarate de quétiapine à libération immédiate était de 1,3 kg (n = 137) comparativement à -0,2 kg (n = 140) chez les patients sous placebo. Dans des essais cliniques de 6 semaines, contrôlés par placebo et portant sur le traitement aigu du TDM en monothérapie, les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont présenté un gain pondéral moyen de 0,87 kg (n = 1149) par rapport à 0,31 kg (n = 648) pour les patients ayant reçu le placebo. Lors d'un essai à répartition aléatoire à plus long terme portant sur le sevrage de patients atteints de TDM traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée pendant au moins 158 jours (n = 196) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), les gains pondéraux moyens des patients appartenant aux groupes traités par 50, 150 et 300 mg/jour du fumarate de quétiapine à libération prolongée s'élevaient respectivement à 1,0, 2,5 et 3,0 kg. Chez ces mêmes patients, les pourcentages des sujets qui présentaient un gain pondéral  $\geq 7\%$  après 158 jours de traitement par 50, 150 et 300 mg/jour du fumarate de quétiapine à libération prolongée étaient respectivement de 13, 24 et 33 %.

Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral  $\geq 7\%$  par rapport aux données de départ) chez 9,6 % des patients traités par la quétiapine, comparativement à 3,8 % des patients sous placebo. Chez l'adulte, la prise de poids survient surtout au cours des premières semaines de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le poids des patients doit être obtenu au

début du traitement et périodiquement.

### Hyperprolactinémie

Au cours des essais cliniques sur la quétiapine, on a observé une augmentation du taux de prolactine chez 3,6 % (158/4416) des patients traités par la quétiapine comparativement à 2,6 % (51/1968) des patients sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Les manifestations possibles associées à l'augmentation du taux de prolactine sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie. Lorsqu'elle est associée à l'hypogonadisme, l'hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes.

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

### Hypothyroïdie

Dans les essais cliniques effectués avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée, le taux de thyroxine libre a été réduit chez 0,2 % (4/1755) des patients qui prenaient le fumarate de quétiapine à libération prolongée, comparativement à 0 % (0/796) qui prenaient le placebo, et le taux de TSH (hormone thyroïdienne) s'est accru chez 2,7 % (46/1716) des patients sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée, comparativement à 1,4 % (11/785) qui prenaient le placebo; toutefois, aucun patient n'a présenté de baisse cliniquement significative de thyroxine libre associée à une hausse de la TSH. Lors d'essais cliniques sur la schizophrénie, aucun patient n'a présenté de signes d'hypothyroïdie.

Dans les essais cliniques, le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une réduction moyenne de 20 % du taux de thyroxine (libre et totale). Quarante-deux pour cent des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté une réduction d'au moins 30 % du taux de T<sub>4</sub> totale et 7 % ont présenté une réduction d'au moins 50 %. La réduction maximale du taux de thyroxine est survenue généralement au cours des deux à quatre premières semaines de traitement par le fumarate de quétiapine à libération

immédiate. Ces réductions ont été maintenues sans adaptation ni évolution au cours du traitement prolongé. Les baisses de T<sub>4</sub> n'ont pas été associées à des modifications systématiques de la TSH ni à des signes ou symptômes cliniques d'hypothyroïdie. Environ 0,4 % (12/2595) des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté des hausses persistantes de la TSH, et 0,25 % des patients ont été traités par thérapie thyroïdienne substitutive (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **Gastro-intestinal**

### Effet antiémétique

La quétiapine peut avoir un effet antiémétique compatible avec ses effets antidopaminergiques. Cet effet pourrait masquer des signes de toxicité dus au surdosage d'autres médicaments ou des symptômes d'autres maladies, notamment une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

### Dysphagie et pneumonie d'aspiration

La dysphagie et l'aspiration ont été signalées avec la quétiapine. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie avec la pneumonie d'aspiration, la quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (voir [7.1 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. Ces cas comprennent des rapports de décès chez des patients présentant un risque accru d'occlusion intestinale, y compris les patients qui reçoivent en concomitance plusieurs médicaments qui diminuent la motilité intestinale et/ou les patients qui ne signalent pas les symptômes de constipation (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Les patients qui présentent une obstruction gastro-intestinale avérée ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténoses) ou toute maladie ou état pathologique qui altère le transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type) peuvent également présenter un risque accru d'occlusion intestinale.

## **Génito-urinaire**

### Priapisme

De rares cas de priapisme ont été rapportés chez des patients prenant des antipsychotiques tels que le fumarate de quétiapine à libération prolongée. Comme pour les autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable ne semblait pas proportionnel à la dose et n'était pas lié à la durée du traitement.

## **Hématologique**

### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Les données tirées des essais cliniques et l'expérience post-commercialisation font état de manifestations de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose (neutropénie grave s'accompagnant d'une infection) pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris du fumarate de quétiapine à libération prolongée. Il est recommandé de procéder à une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement par l'NRA-Quétiapine XR et périodiquement par la suite tout au long du traitement.

Des cas peu courants de neutropénie grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) ont été signalés dans les essais cliniques contrôlés par placebo de courte durée sur la quétiapine en monothérapie. La plupart des cas de neutropénie grave se sont produits au cours des deux mois suivant le début du traitement par la quétiapine. Il n'y avait pas de relation dose-effet apparente. La neutropénie doit être envisagée chez les patients qui présentent une infection, particulièrement en l'absence de facteurs de prédisposition évidents, ou chez les patients qui souffrent d'une fièvre inexplicée, et doit être prise en charge lorsque la situation clinique l'indique. De rares cas d'agranulocytose ont été observés chez l'ensemble des patients traités par la quétiapine au cours des essais cliniques ainsi qu'après la commercialisation du produit (y compris des cas mortels). Des cas d'agranulocytose ont été observés également chez les patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque préexistants. Des cas d'agranulocytose ont été signalés également avec d'autres agents de la même classe (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques - Autres effets indésirables](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Les facteurs de risque possibles de leucopénie et de neutropénie comprennent une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients qui présentent ces facteurs, il faut procéder à des mesures fréquentes de la formule sanguine complète au cours des premiers mois de traitement et arrêter l'administration de NRA-Quétiapine XR au premier signe d'un déclin de la numération leucocytaire en l'absence d'autres facteurs causals. Les patients atteints de neutropénie doivent être surveillés de près pour évaluer la présence de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection et être traités rapidement le cas échéant. Il faut cesser le traitement par l'NRA-Quétiapine XR chez les patients atteints de neutropénie grave (numération absolue des neutrophiles  $< 1 \times 10^9/L$ ) et surveiller leur numération leucocytaire jusqu'au rétablissement de celle-ci (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### Thromboembolie veineuse

Des rapports de cas et/ou des études d'observation ont fait état de cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, avec les antipsychotiques, dont le fumarate de quétiapine à libération prolongée. Lorsqu'on prescrit NRA-Quétiapine XR, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être repérés et des mesures préventives doivent être prises.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### Insuffisance hépatique

On a observé une diminution de la clairance du fumarate de quétiapine à libération immédiate en présence d'insuffisance hépatique légère (voir [10.3 Pharmacocinétique - Populations états pathologiques particuliers](#)). On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur la quétiapine chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave. Toutefois, si un traitement par NRA-Quetiapine XR est jugé nécessaire par le clinicien, le médicament doit être utilisé avec grande prudence dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique - Populations états pathologiques particuliers](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Élévations des transaminases

On a observé chez certains patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée des élévations asymptomatiques, passagères et réversibles des taux des transaminases sériques (principalement de l'alanine-aminotransférase [ALT]). Dans des essais contrôlés par placebo, la proportion de patients qui ont présenté des élévations > 3 fois plus importantes que la limite supérieure de la normale était d'environ 1 % pour les groupes traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée et le placebo.

Au cours des essais cliniques précédant la commercialisation, le traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une élévation des transaminases hépatiques, plus particulièrement de l'ALT. Dans une base de données provenant d'essais cliniques, des 1892 patients schizophrènes traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate et dont les taux de départ d'ALT étaient inférieurs à 60 UI/L, 5,3 % (101/1892) présentaient, au cours du traitement, des taux d'ALT dépassant 120 UI/L, 1,5 % (29/1892), des taux > 200 UI/L et 0,2 % (3/1892), des taux > 400 UI/L. Aucun patient ne présentait des valeurs supérieures à 800 UI/L. Aucun des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate présentant des taux élevés de transaminases n'a manifesté de symptomatologie clinique associée à une insuffisance hépatique. La plupart des élévations des taux de transaminases ont été observées au cours des deux premiers mois de traitement. La majorité ont été passagères (80 %) pendant la poursuite du traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Sur les 101 patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate dont les taux enzymatiques ont augmenté à > 120 UI/L, 40 ont arrêté le traitement alors que leur taux d'ALT était toujours élevé. Chez 114 patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate ayant un taux d'ALT de départ > 90 UI/L, un seulement a connu une élévation à > 400 UI/L.

Il faut administrer la quétiapine avec précaution chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants, ceux qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'insuffisance hépatique en cours de traitement.

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont également été signalés très rarement durant la période de postcommercialisation. De rares cas d'hépatite ont été signalés dans les études cliniques. Des rapports de cas rares d'hépatite (avec ou sans ictère), chez les

patients ayant ou non des antécédents, ont été reçus après la commercialisation. De très rares cas de stéatose hépatique, de lésions cholestatiques ou de lésions hépatiques mixtes ont également été signalés durant la période de postcommercialisation.

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

### Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été signalés dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les rapports postcommercialisation, de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus pour être associés à la pancréatite, comme l'hypertriglycéridémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien/métabolisme](#)), les calculs biliaires et la consommation d'alcool. Par ailleurs, les cas n'étaient pas tous accompagnés de facteurs de confusion.

## **Musculo-squelettique**

### Rhabdomyolyse

La quétiapine pourrait causer une rhabdomyolyse aux doses recommandées, et en l'absence de syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Des issues graves, notamment un syndrome compartimental, une insuffisance rénale aiguë et des décès, ont été signalés. Il faut envisager l'arrêt de l'administration de quétiapine si on observe une augmentation marquée des concentrations de créatine kinase ou si une myopathie est soupçonnée ou diagnostiquée.

## **Neurologique**

### Syndrome malin des neuroleptiques (NMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques, dont la quétiapine.

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

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

La prise en charge du SMN doit comprendre l'arrêt immédiat de tout médicament antipsychotique, y compris la quétiapine, ainsi que l'abandon des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant, le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale, de même que le traitement de tous problèmes médicaux concomitants graves pour lesquels il existe des traitements spécifiques. Il n'y a pas actuellement de consensus quant au traitement pharmacologique spécifique du SMN non compliqué.

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

### Dyskinésie tardive (DT) et symptômes extrapyramidaux (SEP)

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

Dans des études contrôlées par placebo menées auprès de patients schizophrènes ou atteints de manie bipolaire, l'incidence des SEP était comparable à celle observée avec le placebo, et ce, pour toute la gamme posologique thérapeutique recommandée. Selon une hypothèse, les médicaments comportant un risque moins important de SEP auraient également moins de chances de provoquer une dyskinésie tardive. Cette relation prédit que la quétiapine est moins susceptible que les agents antipsychotiques typiques d'induire une dyskinésie tardive chez les patients schizophrènes ou atteints de manie bipolaire. Dans des études de courte durée et contrôlées par placebo portant sur la dépression bipolaire, l'incidence des SEP était plus élevée dans le groupe quétiapine que dans le groupe placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

À la lumière de ces observations, la quétiapine doit être prescrite de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Le traitement antipsychotique de longue durée doit

en général être réservé aux patients qui semblent souffrir d'une maladie chronique répondant aux antipsychotiques, et pour lesquels d'autres traitements, aussi efficaces, mais potentiellement moins nuisibles, ne sont pas disponibles ou appropriés. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé, la dose la plus faible et la durée la plus courte du traitement produisant une réponse clinique satisfaisante doivent être préconisées. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

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

#### Crises convulsives

Les essais cliniques contrôlés n'ont révélé aucune différence quant à l'incidence des crises convulsives chez les patients prenant de la quétiapine (0,04 %, 1/2388) ou un placebo (0,2 %, 3/1267). Néanmoins, comme c'est aussi le cas pour les autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou présentant des affections associées à un seuil convulsif abaissé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### Apnée du sommeil

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

#### Effets anticholinergiques (muscariniques)

##### *Retard de la miction et rétention urinaire*

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

d'affections prédisposant à une occlusion intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Gastro-intestinal, Constipation et occlusion intestinale](#)) ou d'affections gastro-intestinales connexes, dont la pression intraoculaire est élevée ou qui présentent un glaucome à angle fermé, de même que chez ceux qui sont incapables de communiquer leurs symptômes (p. ex. patients ayant un déficit cognitif). Il faut également prescrire NRA-Quetiapine XR avec prudence chez les patients qui reçoivent des agents à effet anticholinergique pouvant altérer la miction. Advenant des signes ou des symptômes de rétention urinaire, il faut songer à réduire la dose de NRA-Quetiapine XR ou à en cesser graduellement l'administration pour envisager d'autres options thérapeutiques (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 effet indésirable très fréquent chez les patients traités par la quetiapine, en particulier au cours de la période initiale d'ajustement posologique. La quetiapine pouvant avoir des effets sédatifs et altérer les aptitudes motrices, les patients doivent être particulièrement prudents avant d'entreprendre des activités exigeant une grande vigilance comme conduire un véhicule ou utiliser des machines dangereuses, tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par la quetiapine n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance. La somnolence peut provoquer des chutes.

#### **Fonction visuelle**

##### Cataractes

**L'apparition de cataractes a été observée en association avec le traitement par la quetiapine dans des études sur les effets chroniques chez des chiens recevant quatre fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Des modifications au niveau du cristallin ont également été observées chez les patients suivant un traitement de longue durée par le fumarate de quetiapine à libération immédiate, sans qu'il ait toutefois été possible d'établir un lien de causalité avec le fumarate de quetiapine à libération immédiate. La possibilité de modifications cristalliniennes pendant l'emploi prolongé du fumarate de quetiapine à libération prolongée chez l'humain n'est donc pas pour l'instant à exclure. Des examens ophtalmologiques (p. ex. lampe à fente) avant ou peu après l'instauration du traitement par NRA-Quetiapine XR, puis tous les 6 mois, sont recommandés. Si des modifications cliniquement significatives du cristallin associées à NRA-Quetiapine XR sont observées, l'arrêt du traitement 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 (manifestations liées au suicide). Ce risque persiste jusqu'à une rémission significative de la dépression. Comme leur état ne s'améliorera peut-être pas au cours des premières semaines du traitement ou même au-delà, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades du rétablissement.

En plus des épisodes dépressifs liés au trouble bipolaire et au TDM, la dépression peut apparaître en concomitance avec la schizophrénie.

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

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

Dans un essai clinique sur la manie bipolaire avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée, la fréquence des idées suicidaires ou des comportements suicidaires apparaissant durant le traitement, telle que mesurée par le *Columbia Analysis of Suicidal Behaviour*, était de 1,3 % dans le groupe traité par le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 3,8 % dans le groupe sous placebo.

Dans un essai clinique sur la dépression bipolaire avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée, la fréquence des idées suicidaires ou des comportements suicidaires apparaissant durant le traitement, telle que mesurée par le *Columbia Analysis of Suicidal Behaviour*, était de 0,7% pour les patients sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 1,4 % pour les patients sous placebo.

Lors d'essais cliniques sur le traitement aigu du TDM, la fréquence des idées suicidaires ou des tentatives de suicide survenant durant le traitement était de 0,7 % pour les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 0,7 % pour les patients sous placebo. Dans une étude à répartition aléatoire à plus long terme portant sur le sevrage de patients atteints de TDM, la fréquence de ces événements pendant le traitement randomisé était respectivement de 0,3 % pour le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 0,5 % pour le placebo.

Une méta-analyse menée par la FDA incluant des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des antidépresseurs chez environ 4400 enfants et adolescents et 77 000 patients adultes atteints de troubles psychiatriques a révélé un risque accru de comportement suicidaire lié aux antidépresseurs comparativement au placebo chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes de moins de 25 ans. Cette méta-analyse n'a pas inclus d'études utilisant la quétiapine.

## Rénal

À l'exception d'une étude portant sur une faible dose unique (subclinique) de fumarate de quétiapine à libération immédiate (voir [10.3 Pharmacocinétiques - Populations et états pathologiques particuliers](#)), les données sur l'emploi du fumarate de quétiapine à libération prolongée chez des insuffisants rénaux sont rares. NRA-Quetiapine XR doit donc être administré avec prudence dans les cas connus d'insuffisance rénale, en particulier au cours de la période

initiale d'ajustement posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Peau**

Des effets indésirables cutanés graves pouvant menacer le pronostic vital, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse bulleuse toxique, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème polymorphe et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalés durant le traitement par la quétiapine. Ceux-ci se manifestent généralement par un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée étendue pouvant être prurigineuse ou pustuleuse, dermatite exfoliatrice, fièvre, lymphadénopathie et parfois, éosinophilie. Advenant un tel effet indésirable, cesser l'administration de quétiapine.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il y a lieu de signaler aux patientes qu'elles doivent prévenir leur médecin traitant si elles deviennent enceintes ou envisagent une grossesse pendant le traitement par la quétiapine. L'efficacité et l'innocuité de la quétiapine pendant la grossesse n'ont pas été établies. À la suite de certaines grossesses pendant lesquelles la quétiapine avait été utilisée, on a rapporté des symptômes de sevrage néonataux. Par conséquent, la quétiapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

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

#### **7.1.2 Allaitement**

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

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

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

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

Une hausse de la tension artérielle (non observée chez les adultes) survient plus fréquemment chez les patients de moins de 18 ans traités par la quétiapine que chez ceux qui prennent un placebo. De plus, la stimulation de l'appétit, la hausse du taux sérique de prolactine, les vomissements, la rhinite et la syncope faisaient partie de catégories de fréquence plus élevées chez les patients de moins de 18 ans traités par la quétiapine que chez les adultes. En effet, la stimulation de l'appétit, la hausse du taux sérique de prolactine et les vomissements étaient très fréquents chez les enfants et les adolescents, et fréquents chez les adultes. La rhinite et la syncope étaient fréquentes chez les enfants et les adolescents, alors qu'elles étaient peu fréquentes chez les adultes (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

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

#### Nouveau-nés

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

#### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus ayant été exposés au fumarate de quétiapine à libération prolongée dans le cadre d'essais cliniques était limité (n = 68). Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. De surcroît, cette population souffrant plus souvent de troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires et du système nerveux central, et ayant plus souvent recours à des médicaments concomitants, l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans un essai clinique portant sur des patients âgés (entre 66 et 89 ans) qui n'étaient pas atteints de démence, mais qui présentaient un TDM, la tolérabilité du fumarate de quétiapine à libération prolongée administré une fois par jour était comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes (entre 18 et 65 ans), sauf en ce qui a trait à la fréquence des symptômes

extrapyramidaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Dyskinésie tardive \(TD\) et symptômes extrapyramidaux \(SEP\)](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## **Emploi chez les patients âgés atteints de démence**

### Mortalité globale

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

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

**NRA-Quétiapine XR n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints d'une psychose liée à la démence.**

### Effets indésirables cérébrovasculaires

Un risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires a été observé dans la population de patients atteints de démence à l'emploi de certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme de ce risque accru est inconnu. Les données sur la quétiapine sont insuffisantes pour déterminer s'il y a accroissement du risque d'événements cérébrovasculaires associés à la quétiapine. On ne peut exclure toutefois un risque accru. NRA-Quétiapine XR n'est pas indiqué chez les patients atteints de démence.

### Maladie vasculaire

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

### Dysphagie

La prise d'antipsychotiques a été associée à un trouble de la motilité œsophagienne et à un trouble d'aspiration. La pneumonie d'aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout dans les cas de maladie d'Alzheimer avancée. La prudence s'impose lorsqu'on administre de la quétiapine ou un autre antipsychotique à des patients présentant des risques de pneumonie d'aspiration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Gastro-intestinal](#) 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. Ils 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 observés dans les essais cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel. Les chiffres cités fournissent au médecin prescripteur une base utile pour évaluer le rôle relatif du médicament et des facteurs non médicamenteux dans l'incidence des effets secondaires sur les populations étudiées.

### **Manifestations indésirables associées à l'arrêt du traitement**

#### Essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo :

##### Schizophrénie :

Les essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo sur la schizophrénie n'ont révélé aucune différence quant à l'incidence des manifestations indésirables associées à l'arrêt du traitement par fumarate de quétiapine à libération prolongée ou un placebo. Dans l'ensemble, 6,4 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont mis un terme au traitement en raison des manifestations indésirables, comparativement à 7,5 % des patients qui prenaient un placebo.

##### Trouble bipolaire :

*Manie bipolaire :* Dans un essai d'une durée de 3 semaines sur la manie bipolaire, 4,6 % des patients sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont mis un terme à leur traitement en raison des manifestations indésirables, comparativement à 8,1 % des patients sous placebo.

*Dépression bipolaire :* Dans un essai d'une durée de 8 semaines, contrôlé par placebo et portant sur la dépression bipolaire, les abandons dus à des manifestations indésirables se chiffraient à 13,1 % dans le groupe sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée et à 3,6 % dans le

groupe placebo. La sédation (6,6 %) et la somnolence (3,6 %) étaient les manifestations indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée.

#### Trouble dépressif majeur :

Dans des essais contrôlés par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie, 14,3 % des patients sous fumarate de quétiapine à libération prolongée ont cessé leur traitement en raison de manifestations indésirables par rapport à 4,5 % des patients ayant reçu le placebo. Lors d'un essai contrôlé par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie chez des personnes âgées, 9,6 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 4,1 % des patients sous placebo.

### **Manifestations indésirables observées fréquemment dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo**

#### Schizophrénie :

Les manifestations indésirables observées le plus souvent lors d'un traitement aigu par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) étaient les suivantes : sédation, sécheresse de la bouche, somnolence et étourdissements.

#### Trouble bipolaire :

*Manie bipolaire* : Les manifestations indésirables observées le plus souvent lors d'un traitement aigu par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) étaient les suivantes : sédation, sécheresse de la bouche, somnolence, constipation, étourdissements, gain pondéral et dysarthrie.

*Dépression bipolaire* : Les manifestations indésirables observées le plus souvent lors d'un traitement aigu par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) étaient les suivantes : sécheresse de la bouche, somnolence, sédation, stimulation de l'appétit, gain pondéral et dyspepsie.

#### Trouble dépressif majeur :

Les manifestations indésirables observées le plus souvent lors d'un traitement aigu par le fumarate de quétiapine à libération prolongée en monothérapie (incidence d'au moins 5 % et d'au moins 5 % supérieure à l'incidence observée avec le placebo) étaient les suivantes : sécheresse de la bouche, sédation, somnolence, étourdissements et fatigue.

### **Incidence des manifestations indésirables dans les essais cliniques contrôlés par placebo**

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 le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses allant de 300 à 800 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée 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 prolongée (doses allant de 300 à 800 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase III de courte durée, contrôlés par placebo, sur le traitement de la schizophrénie**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 951)	Placebo (n = 319)
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	3	2
Anxiété	2	1
Irritabilité	1	0
Pyrexie	1	0
<b>Troubles neurologiques</b>		
Sédation	13	7
Somnolence	12	4
Étourdissements	10	4
Tremblements	2	1
Agitation	2	1
<b>Troubles digestifs</b>		
Sécheresse de la bouche	12	1
Constipation	6	5
Dyspepsie	5	2
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypotension orthostatique	7	5
Hypotension	3	1
Tachycardie	3	1
Accélération du rythme cardiaque	4	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Stimulation de l'appétit	2	0
<b>Organes des sens</b>		
Vision brouillée	2	1

\* Les manifestations dont la fréquence était la même ou moindre avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée qu'avec le placebo n'apparaissent pas dans le tableau, mais étaient les suivantes : céphalées, insomnie et nausées.

<sup>a</sup> Les patients ayant présenté plusieurs manifestations regroupées sous un seul terme préféré ne sont comptés qu'une seule fois par terme

Le [Tableau 2](#) présente l'incidence, arrondie au point de pourcentage le plus proche, de chaque effet indésirable dont la survenue a été observée pendant le traitement des épisodes aigus (3 semaines) de manie bipolaire chez 1 % ou plus des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 300 à 800 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que chez les patients qui prenaient le placebo.

**Tableau 2 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 300 à 800 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase III de courte durée (3 semaines), contrôlés par placebo, sur le traitement de la manie bipolaire**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 151)	Placebo (n = 160)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	7	4
Contusion	1	0
Douleurs	1	0
<b>Troubles neurologiques</b>		
Sédation	34	8
Somnolence	17	4
Étourdissements	10	4
Dysarthrie	5	0
Léthargie	2	1
Apathie	2	1
Vertiges orthostatiques	1	0
<b>Troubles digestifs</b>		
Sécheresse de la bouche	34	7
Constipation	10	3
Dyspepsie	7	4
Mal de dents	3	1
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Accélération du rythme cardiaque	3	0
Hypotension orthostatique	3	0
Tachycardie	2	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Gain pondéral	7	1
Stimulation de l'appétit	4	2
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	3	2
Arthralgie	1	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Rêves anormaux	3	0
Trouble bipolaire I	1	0
<b>Troubles respiratoires</b>		
Congestion nasale	5	1
Sécheresse de la gorge	1	0
<b>Organes des sens</b>		
Vision brouillée	2	1

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

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

Le [Tableau 3](#) présente l'incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations indésirables 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 le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 300 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que chez les patients qui ont pris le placebo.

**Tableau 3 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 300 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase III de 8 semaines, contrôlés par placebo, sur le traitement de la dépression bipolaire**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 137)	Placebo (n = 140)
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue	6	2
Irritabilité	4	3
Anxiété	2	1
<b>Troubles neurologiques</b>		
Somnolence	29	6
Sédation	23	7
Étourdissements	13	11
Paresthésie	3	2
Dysarthrie	2	0
Troubles de l'attention	2	1
Hypersomnie	1	0
Akathisie	1	0
Trouble mental	1	0
<b>Troubles digestifs</b>		
Sécheresse de la bouche	37	7
Constipation	8	6
Dyspepsie	7	1
Mal de dents	3	0
<b>Troubles cardiaques</b>		
Accélération du rythme cardiaque	1	0
<b>Infections et infestations</b>		
Gastro-entérite virale	4	1
Infection des voies urinaires	2	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Stimulation de l'appétit	12	6
Gain pondéral	7	1
Réduction de l'appétit	2	1
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	4	1
Douleur dorsale	3	1
Spasme musculaire	3	1

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 137)	Placebo (n = 140)
Douleur au cou	1	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Rêves anormaux	3	0
État de confusion	1	0
Désorientation	1	0
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>		
Hyperhidrose	2	1

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

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

Le [Tableau 4](#) présente l'incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations indésirables dont la survenue a été observée pendant le traitement aigu en monothérapie (d'une durée allant jusqu'à 8 semaines) du TDM chez 1 % ou plus des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 50 à 300 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (que chez les patients qui ont pris le placebo).

**Tableau 4 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 50 à 300 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que de sujets ayant pris un placebo dans des essais de phase III de courte durée, contrôlés par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a,b</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 1149)	Placebo (n = 648)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	7	2
Irritabilité	4	3
<b>Troubles neurologiques</b>		
Sédation	28	4
Somnolence	24	7
Étourdissements	14	8
Troubles de l'attention	2	< 1
Hypersomnie	2	< 1
Léthargie	2	1
<b>Troubles digestifs</b>		
Sécheresse de la bouche	35	8
Constipation	8	4
Vomissements	3	1

Système corporel et terme MedDRA <sup>a,b</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 1149)	Placebo (n = 648)
Dyspepsie	4	3
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Stimulation de l'appétit	5	3
Gain pondéral	3	< 1
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	3	2
Myalgie	3	2
Raideurs musculosquelettiques	2	1
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Rêves anormaux	2	1
<b>Troubles respiratoires</b>		
Congestion nasale	2	1
<b>Organes des sens</b>		
Vision brouillée	3	2

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

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

<sup>b</sup> Les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée comparativement à moins de 1 % des patients recevant le placebo : frissons, dysarthrie, dysgueusie, apathie, akathisie, vertiges orthostatiques, tachycardie, syndrome des jambes sans repos, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleur pharyngolaryngée et agitation.

Le [Tableau 5](#) présente l'incidence des manifestations indésirables liées à la dose dont la survenue a été observée pendant le traitement aigu en monothérapie à doses fixes (6 semaines) chez 1 % ou plus des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 50 à 300 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par 150 et 300 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée que chez les patients traités par 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée et ceux ayant pris le placebo.

**Tableau 5 Manifestations indésirables liées à la dose observées chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 50, 150 et 300 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par 150 et/ou 300 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée que de patients traités par 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée et ceux ayant pris un placebo dans des essais de phase III de courte durée, contrôlés par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie à doses fixes**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*			
	Placebo (n = 338)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 50 mg (n = 181)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg (n = 328)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg (n = 331)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>				
Douleur	0	1	1	2
Frissons	0	1	0	2
<b>Troubles neurologiques</b>				
Sédation	6	27	37	34
Somnolence	9	18	22	28
Étourdissements	8	9	13	15
Dysarthrie	0	1	1	3
Troubles de l'attention	0	1	2	2
Hypoesthésie	1	0	1	2
Akathisie	1	0	2	1
Léthargie	1	2	3	1
Paresthésie	1	1	2	1
Hypersomnie	0	1	2	1
<b>Troubles digestifs</b>				
Sécheresse de la bouche	9	22	36	40
Constipation	4	7	7	9
Nausées	8	8	12	9
Vomissements	2	2	4	5
Dyspepsie	3	2	5	4
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0	0	1	2
Distension abdominale	1	0	0	2
Douleur abdominale	1	1	2	1
<b>Troubles cardiovasculaires</b>				
Tachycardie	0	1	2	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Stimulation de l'appétit	3	4	5	4
Gain pondéral	1	1	2	3
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>				
Dorsalgie	2	2	5	5
Arthralgie	2	2	3	3
Myalgie	2	4	5	3
Raideur musculaire	1	1	0	2
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	2	1	2	3
Rêves anormaux	3	2	4	2

Système corporel et terme MedDRA <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*			
	Placebo (n = 338)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 50 mg (n = 181)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg (n = 328)	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg (n = 331)
Agitation	0	0	1	2
Cauchemars	1	1	1	2
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	3	2	4	3
Gastro-entérite	0	1	2	1
<b>Troubles respiratoires</b>				
Congestion nasale	2	1	2	3
Congestion sinusale	1	1	2	2
Dyspnée	1	1	1	2
Épistaxis	0	1	0	2
Sécheresse nasale	0	0	1	1
<b>Organes des sens</b>				
Vision brouillée	1	2	3	5

\* Les manifestations dont la fréquence était la même ou moindre avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée qu'avec le placebo n'apparaissent pas dans le tableau.

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

Le [Tableau 6](#) présente l'incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations indésirables dont la survenue a été observée pendant le traitement aigu en monothérapie (9 semaines) de patients âgés atteints de TDM chez 1 % ou plus des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses de 50 à 300 mg/jour), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que chez les patients qui ont pris le placebo.

**Tableau 6 Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (doses entre 50 et 300 mg/jour) et chez un pourcentage plus élevé de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée que de sujets ayant pris un placebo dans un essai de phase III à court terme, contrôlé par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie chez des personnes âgées**

Système corporel et terme MedDRA <sup>a,b</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 166)	Placebo (n = 172)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	8	3
Asthénie	4	1
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	33	8
Céphalées	19	14
Étourdissements	18	15

Système corporel et terme MedDRA <sup>a,b</sup>	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à libération prolongée (n = 166)	Placebo (n = 172)
Sédation	5	1
Dysgueusie	2	1
Trouble de l'équilibre	2	1
Vertiges orthostatiques	2	1
Akathisie	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Sécheresse de la bouche	20	10
Constipation	5	2
Douleur abdominale haute	3	2
Dyspepsie	2	1
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypotension	2	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Gain pondéral	5	4
Perte de poids	2	1
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	2	1
Trouble extrapyramidal	4	1
Douleurs aux extrémités	2	1
<b>Troubles respiratoires</b>		
Congestion nasale	2	0

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

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

<sup>b</sup> Les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée, comparativement à moins de 1 % des patients recevant le placebo : hypersomnie, syndrome des jambes sans repos, entorse articulaire, faiblesse musculaire, douleur pharyngolaryngée et vision brouillée.

### Autres effets indésirables

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

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

**Signes vitaux** : À l'instar des autres antipsychotiques possédant une activité de blocage des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, la quétiapine pourrait entraîner une 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 - Cardiovasculaire](#)). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une incidence de 8 % chez les patients schizophrènes traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate contre 2 % chez les patients schizophrènes qui prenaient le placebo. Entre le début et la fin de l'étude, le 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, hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente.

**Œdème périphérique** : Comme avec d'autres agents antipsychotiques, des cas fréquents d'œdème périphérique ont été signalés chez des patients 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** : Dans des essais sur la schizophrénie, la tachycardie (> 120 bpm) s'est manifestée à un moment ou à un autre durant les études chez 0,8 % des patients sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée, et chez aucun patient qui prenait le placebo. Lors des essais sur le traitement du TDM en monothérapie, 0,2 % des patients sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée et aucun patient ayant reçu le placebo ont souffert de tachycardie (> 120 bpm) à un moment ou à un autre durant les études. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée a été associé à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque, évaluée par ECG, de 7 battements à la minute par comparaison à un ralentissement moyen de la fréquence cardiaque de 1 battement à la minute chez les patients prenant le placebo. Ces fréquences sont compatibles aux fréquences obtenues avec le fumarate de quétiapine à libération immédiate.

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 - Cardiovasculaire](#)).

**Symptômes extrapyramidaux (SEP) :** Des cas très fréquents de SEP ont été signalés. Dans des essais cliniques à trois volets contrôlés par placebo sur le traitement de la schizophrénie, la fréquence des manifestations indésirables potentiellement associées aux SEP après l'administration de doses s'échelonnant entre 300 mg et 800 mg du fumarate de quétiapine à libération prolongée, était de 7,5 % dans le groupe sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée, de 7,7 % dans le groupe sous le fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 4,7 % dans le groupe placebo, sans signe de relation dose-réponse. Dans ces études, la fréquence des manifestations indésirables individuelles (p. ex. akathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation et rigidité musculaire) était généralement faible et n'excédait pas 3 % dans tous les groupes de traitement.

À la fin du traitement, le changement moyen par rapport à la valeur initiale du score total à l'échelle SAS et à l'échelle BARS, était comparable dans tous les groupes de traitement. L'usage concomitant d'anticholinergiques était peu fréquent et comparable dans tous les groupes de traitement.

La fréquence des SEP était conforme à la fréquence observée dans le profil du fumarate de quétiapine à libération immédiate auprès de patients schizophrènes. La fréquence des SEP ne s'est pas accrue avec la dose de fumarate de quétiapine à libération prolongée.

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 essais cliniques de courte durée et contrôlés par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie, la fréquence regroupée des SEP était de 5,4 % pour le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 3,2 % pour le placebo. Lors d'un essai clinique de courte durée et contrôlé par placebo sur le traitement du TDM en monothérapie chez des personnes âgées, la fréquence regroupée des SEP était de 9,0 % pour le fumarate de quétiapine à libération prolongée et de 2,3 % pour le placebo. Dans des études de longue durée sur la schizophrénie, le trouble bipolaire et le TDM, la fréquence regroupée des SEP, ajustée selon l'exposition, apparaissant durant le traitement était comparable pour la quétiapine et le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Neurologique](#)).

**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 aigu (arrêt du traitement)** : Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu en monothérapie où l'on a évalué les symptômes de sevrage, la fréquence regroupée de ces symptômes suivant la cessation abrupte du traitement était de 12,1 % pour la quétiapine et de 6,7 % pour le placebo. La fréquence regroupée des manifestations indésirables individuelles (p. ex. insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, étourdissements et irritabilité) n'a pas dépassé 5,3 % pour l'ensemble des groupes de traitement, et ces manifestations sont en général disparues une semaine après la cessation 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).

Au cours des essais menés auprès de patients atteints de TDM, l'incidence de manifestations liées au suicide était de 2,1 % (3/144) pour la quétiapine et de 1,3 % (1/75) 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 0,6 % (11/1798) pour la quétiapine et de 0,7 % pour le placebo (7/1054) (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 NRA-Quétiapine XR, et qu'ils doivent prévenir leur médecin en cas de survenue ou d'aggravation de la constipation, étant donné qu'ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Comme l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans ce groupe d'âge.

Chez les enfants et les adolescents, on doit envisager la survenue des mêmes effets indésirables décrits plus haut chez les adultes. Le [Tableau 7](#) présente les effets indésirables dont la catégorie de fréquence est plus élevée chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que chez les adultes et les effets indésirables qui n'ont pas été observés dans la population adulte, selon des données sur les préparations contenant de la quétiapine (voir [7.1 Populations particulières](#)).

**Tableau 7 Effets indésirables chez les enfants et les adolescents**

Système corporel et terme MedDRA	Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables			
	Fumarate de quétiapine à libération immédiate (n = 340) <sup>a</sup>	Placebo dans les études sur le fumarate de quétiapine à libération immédiate (n=165) <sup>a</sup>	Fumarate de quétiapine à libération prolongée 150-300 mg/jour (n=92) <sup>b</sup>	Placebo dans les études sur le fumarate de quétiapine à libération prolongée (n=100) <sup>b</sup>
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Stimulation de l'appétit	7,6	2,4	3,3	3,0
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Prolactine <sup>c,d</sup>	13,4 (garçons) 8,7 (filles)	4,0 (garçons) 0,0 (filles)	n.d.	n.d.
Hausse de la tension artérielle	15,2 (systolique) <sup>e</sup> 40,6 (diastolique) <sup>e</sup>	5,5 (systolique) <sup>e</sup> 24,5 (diastolique) <sup>e</sup>	6,5 (systolique) <sup>f</sup> 46,7 (diastolique) <sup>f</sup>	6,0 (systolique) <sup>f</sup> 36,0 (diastolique) <sup>f</sup>
<b>Troubles digestifs</b>				
Vomissements	6,5	5,5	3,3	3,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Rhinite	0,3	0,6	0,0	0,0
<b>Troubles neurologiques</b>				
Syncope	1,5	0,0	1,1	0,0

<sup>a</sup> Selon les données groupées provenant d'études contrôlées par placebo sur la schizophrénie et la manie menées chez des enfants et des adolescents.

<sup>b</sup> Selon les données provenant d'une étude contrôlée par placebo sur la dépression bipolaire auprès d'enfants et d'adolescents.

- c Pour le fumarate de quétiapine à libération immédiate, le taux de prolactine (patients âgés de moins de 18 ans) était > 20 µg/L chez les garçons et > 26 µg/L chez les filles à n'importe quel moment. Moins de 1 % des patients ont présenté une hausse du taux de prolactine atteignant 100 µg/L.
- d Pour le fumarate de quétiapine à libération prolongée, le taux de prolactine n'est pas précisé dans l'étude D144AC00001, étant donné la présence de facteurs de confusion pour ce paramètre, ce qui rend les valeurs difficiles à interpréter en raison du temps écoulé entre le traitement randomisé et la visite de rappel.
- e Pour le fumarate de quétiapine à libération immédiate, valeurs dépassant le seuil cliniquement significatif (d'après les critères des National Institutes 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 aigu (3-6 semaines) auprès d'enfants et d'adolescents. La valeur «n» s'élevait à 335 dans le groupe fumarate de quétiapine à libération immédiate et à 163 dans le groupe placebo.
- f Basé sur des hausses > 20 mm Hg de la tension artérielle systolique ou de > 10 mm Hg de la tension artérielle diastolique à n'importe quel moment. Les sujets étaient en décubitus.

**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  $\geq 7$  % 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 le fumarate de quétiapine à libération immédiate et à 0,4 kg dans le groupe prenant le placebo. Un gain pondéral  $\geq 7$  % 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 le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Après cette période, la hausse moyenne du poids corporel atteignait 4,4 kg. Un gain de poids  $\geq 7$  % du poids initial a été observé chez 45 % des patients (valeurs non ajustées pour tenir compte de la croissance normale). Pour ajuster les valeurs afin de tenir compte de la croissance normale sur 26 semaines, on a utilisé une augmentation d'au moins 0,5 écart-type par rapport à l'IMC initial comme mesure d'une variation cliniquement significative; 18,3 % des patients sous le fumarate de quétiapine à libération immédiate répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines auprès d'enfants et d'adolescents (10-17 ans) atteints de dépression bipolaire, le gain pondéral moyen a atteint 1,4 kg dans le groupe fumarate de quétiapine à libération prolongée et 0,6 kg dans le groupe placebo. Un gain pondéral  $\geq 7$  % a été constaté chez 13,7 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée et 6,8 % des patients prenant un placebo.

Cumulativement, 17 % des enfants et des adolescents sous quétiapine ont pris  $\geq 7$  % de leur

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

**Symptômes extrapyramidaux chez les enfants et les adolescents :** Dans les études contrôlées par placebo, la fréquence des manifestations indésirables pouvant être liées aux symptômes extrapyramidaux chez les adolescents et les enfants atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire était plus élevée chez les patients sous quétiapine. Ce résultat n'a pas été observé dans les essais effectués chez les adultes atteints de ces affections.

Dans un essai de courte durée, contrôlé par placebo sur le traitement de la schizophrénie en monothérapie, mené chez des adolescents (13-17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux était de 12,9 % sous le 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 de courte durée, contrôlé par placebo sur le traitement de la dépression bipolaire en monothérapie mené auprès d'enfants et d'adolescents (10-17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux s'élevait à 1,1 % sous le fumarate de quétiapine à libération prolongée et à 0,0 % sous placebo.

**Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides :** Des cas très fréquents ( $\geq 10$  %) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ( $\geq 1,69$  mmol/L à au moins une occasion), de hausses du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ( $\geq 5,172$  mmol/L à au moins 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 ( $\geq 20$  mm Hg) observées à n'importe quel moment était de 15,2 % (51/335) pour le 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 ( $\geq 10$  mm Hg) observées à n'importe quel moment a atteint 40,6 % (136/335) pour le 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.

Aucune étude n'a été menée chez des patients de moins de 18 ans atteints de trouble dépressif majeur.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

**Crises convulsives** : Des cas peu fréquents de crises convulsives ( $\geq 0,1$  % à  $< 1$  %) 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 prenant un placebo au cours d'essais cliniques contrôlés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Neurologique](#)).

**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 - Neurologique](#)).

**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 - Neurologique](#)).

**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 - Gastro-intestinal](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

**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** : Des cas très rares de rhabdomyolyse ont été observés chez les patients recevant des doses thérapeutiques de quétiapine.

**État de confusion** : Des cas peu fréquents d'état de confusion ont été observés chez les patients recevant la quétiapine.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, 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 post-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 du fumarate de quétiapine à libération prolongée (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 - Hématologique](#)). En se basant sur les variations (les variations de la numération des éosinophiles étaient 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 à au moins une occasion) ont été signalés peu fréquemment.

Dans toutes les études, y compris les études de prolongation ouvertes, une baisse de l'hémoglobine ( $\leq 130$  g/L chez les hommes et  $\leq 120$  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 ( $\leq 130$  g/L chez les hommes et  $\leq 120$  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 ( $> 20$  mcg/L chez les hommes et  $> 30$  mcg/L chez les femmes) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hyperprolactinémie](#)).

**Neutropénie** : Dans les essais cliniques à trois volets contrôlés par placebo portant sur la monothérapie, le pourcentage de patients chez qui l'on a observé un nombre de neutrophiles inférieur à  $1,5 \times 10^9$ /L à au moins une occasion parmi les patients dont la numération des neutrophiles était d'au moins  $1,5 \times 10^9$ /L au départ, a été de 1,5 % chez les patients traités par du fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 1,5 % chez les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée, comparativement à 0,8 % chez les patients sous placebo.

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 des neutrophiles était d'au moins  $1,5 \times 10^9$ /L au départ. Le nombre de neutrophiles était  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9$ /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 des 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 des neutrophiles était d'au moins  $1,5 \times 10^9$ /L au départ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hématologique](#)).

**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 observés chez certains patients à qui on administrait de la quétiapine. Des cas peu fréquents d'élévations asymptomatiques des taux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) (passage de la normale à plus de 3 fois la limite de la normale à n'importe quel moment) ont été observés chez certains patients à qui on administrait de la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - 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 ( $T_4$  totale,  $T_4$  libre,  $T_3$  totale et  $T_3$  libre < 0,8 fois la limite inférieure de la normale [ $\mu\text{mol/L}$ ] 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  $T_3$  libre ainsi que des cas fréquents de baisses de la  $T_4$  totale, de la  $T_4$  libre et de la  $T_3$  totale et de hausses de la TSH ont été signalés. Le [Tableau 8](#) montre l'incidence de ces variations dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo.

**Tableau 8 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  $T_4$  totale, de la  $T_4$  libre, de la  $T_3$  totale et de la  $T_3$  libre sont définies comme étant

Dans des études de courte durée portant sur la monothérapie et contrôlées par placebo, l'incidence des variations réciproques de la  $T_3$  et de la TSH pouvant être d'importance clinique était de 0,0 % pour la quétiapine et le placebo. Quant à l'incidence des variations de la  $T_4$  et de la TSH, elle s'élevait à 0,1 % pour la quétiapine comparativement à 0,0 % pour le placebo. En général, ces variations dans les taux d'hormones thyroïdiennes ne sont pas associées à une hypothyroïdie symptomatique sur le plan clinique. La réduction de la  $T_4$  totale et de la  $T_4$  libre a été maximale dans les 6 premières semaines du traitement par la 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  $T_4$  totale et la  $T_4$  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 - Endocrinien/métabolisme](#)).

**Hyperglycémie :** Dans des 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 ( $\geq 1$  % à  $< 10$  %) chez les patients qui recevaient la quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hyperglycémie](#)).

Dans deux études cliniques d'appoint, à long terme et contrôlées par placebo portant sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire, l'exposition moyenne au fumarate de quétiapine 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 le 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 le 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 - Endocrinien/métabolisme](#)).

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation du fumarate de quétiapine à libération prolongée 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 le fumarate de quétiapine à libération immédiate. La leucopénie et/ou neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement avec le 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 - Hématologique](#)).

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et d'érythème polymorphe ont été signalés; on en ignore la fréquence exacte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Peau](#)).

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

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

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

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 \(muscariniques\)](#)).

Après la commercialisation du produit, des cas de bézoard de l'estomac ont été signalés chez des patients ayant pris une surdose des comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée (voir [5 SURDOSAGE](#)).

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 - Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Après la commercialisation du produit, un lien de causalité a été établi entre des cas de vascularite cutanée et la quétiapine, et pour lequel on a attribué la mention « Fréquence inconnue ».

**Appareil locomoteur :** Après la commercialisation, un lien de causalité a été établi entre des cas de rhabdomyolyse et 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 - Cardiovasculaire](#)) et syndrome d'antidiurèse inappropriée.

## 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Compte tenu des principaux effets de la quétiapine sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments à action centrale.

La prudence est de mise lorsque la quétiapine est administrée en concomitance avec des médicaments connus pour causer un déséquilibre électrolytique ou des allongements de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

Retard de la miction et rétention urinaire : La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit NRA-Quetiapine XR 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 : Le fumarate de quétiapine, préparation 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

#### **Effets de fumarate de quétiapine à libération prolongée 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 : Le fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de lithium administré en concomitance.

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

Lorazépam : Le 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 le fumarate de quétiapine à libération prolongée**

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 du fumarate de quétiapine à libération prolongée est de 800 mg; 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 azolé, 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 le fumarate de quétiapine à libération immédiate (300 mg 2 f.p.j.) a augmenté la clairance du 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.

Chez les patients traités par les antidépresseurs suivants : amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ou venlafaxine, l'ajout du fumarate de quétiapine à libération prolongée (150 ou 300 mg/jour; pour une période allant jusqu'à 4 semaines) n'a pas semblé entraîner d'effet global continu sur les concentrations plasmatiques minimales et précédant la prise de la dose de l'antidépresseur.

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

Le fumarate de quétiapine à libération prolongée peut être administré avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

## **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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

## 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le fumarate de quétiapine à libération prolongée, un dérivé de la dibenzothiazépine, est un psychotrope. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif, la norquétiapine, interagissent avec une vaste gamme de récepteurs de neurotransmetteurs. Ce sont ces effets directs et indirects de la quétiapine et de la norquétiapine qui contribuent à l'activité pharmacologique du fumarate de quétiapine à libération prolongée.

### 10.2 Pharmacodynamie

**Quétiapine** : La quétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT<sub>2</sub> et 5HT<sub>1A</sub> (*in vitro*, K<sub>i</sub> = 288 et 557 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> (*in vitro*, K<sub>i</sub> = 558 et 531 nM, respectivement) dans le cerveau. C'est cet antagonisme combiné avec une plus grande sélectivité pour les récepteurs 5HT<sub>2</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub> 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 forte affinité pour les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> (*in vitro*, K<sub>i</sub> = 10 nM) et les récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques (*in vitro*, K<sub>i</sub> = 13 nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α<sub>2</sub>-adrénergiques (*in vitro*, K<sub>i</sub> = 782 nM), mais aucune affinité appréciable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et les récepteurs des benzodiazépines ni pour le transporteur de la noradrénaline (NET).

La quétiapine est active dans les tests pharmacologiques sur l'activité antipsychotique, comme l'évitement conditionné chez les primates. Elle inverse également les actions des agonistes dopaminergiques, comme l'ont montré des tests comportementaux et électrophysiologiques réalisés chez les souris, les rats, les chats et les singes. La quétiapine élève aussi les concentrations d'acide homovanillique (HVA) et de 3,4-dihydroxy-phényl-alanine, métabolites de la dopamine, dans le cerveau, qui sont considérés comme des indices neurochimiques du blocage des récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub>. On ignore l'importance de la contribution de la norquétiapine (métabolite de la quétiapine) à l'activité pharmacologique de fumarate de quétiapine à libération prolongée.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine diffère des antipsychotiques typiques et présente un profil atypique. La quétiapine ne produit pas une hypersensibilité aux récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub> après une administration prolongée. La quétiapine ne provoque qu'une faible catalepsie aux doses efficaces pour le blocage des récepteurs de la dopamine D<sub>2</sub>. En administration prolongée, la quétiapine démontre une sélectivité pour le système limbique en produisant un blocage de la dépolarisation des neurones à dopamine mésolimbiques A10 mais pas des neurones à dopamine nigrostriés A9. Le risque de dystonie s'est révélé minimal avec l'administration chronique ou aiguë de quétiapine chez des singes capucins sensibilisés à l'halopéridol ou n'ayant encore jamais été traités.

**Norquétiapine** : À l'instar de la quétiapine, la norquétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT<sub>2</sub> et 5HT<sub>1A</sub> (*in vitro*, Ki = 2,9 nM et 191 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> (*in vitro*, Ki = 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  $\alpha_1$ -adrénergiques, ainsi qu'une affinité moindre pour les récepteurs  $\alpha_2$ -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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets anticholinergiques \(muscariniques\)](#)).

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

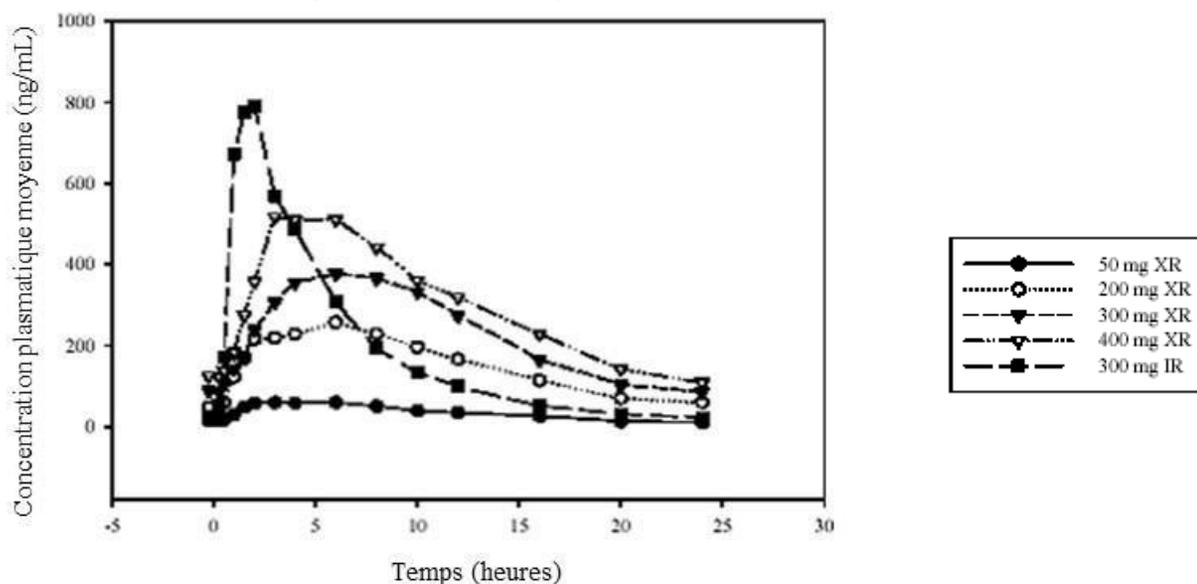
### 10.3 Pharmacocinétique

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. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée atteint les concentrations plasmatiques maximales environ 6 heures après l'administration (T<sub>max</sub>). Le fumarate de quétiapine à libération prolongée se caractérise par une pharmacocinétique proportionnelle à la dose jusqu'à la dose de 800 mg administrée une fois par jour. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du fumarate de quétiapine à libération prolongée administré une fois par jour sont comparables à celles obtenues avec la même dose quotidienne totale du fumarate de quétiapine, préparation à libération immédiate administré deux fois par jour.

La [Figure 1](#) montre les concentrations plasmatiques moyennes pour chacune des doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée par rapport à une dose de 300 mg du fumarate de quétiapine à libération immédiate au cours d'un intervalle posologique de 24 heures chez des sujets à jeun. Les concentrations molaires maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, sont de 35 % de celles observées pour la quétiapine.

**Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes de quétiapine (ng/mL) en fonction du temps pour chacune des doses de quétiapine administrées à jeun**



Dans une étude (n = 10) dans laquelle on examinait les effets des aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, un repas riche en gras a produit des hausses statistiquement significatives de la  $C_{max}$  et de l'ASC du fumarate de quétiapine à libération prolongée, soit 44 % à 52 % et 20 % à 22 %, respectivement, pour les comprimés à 50 mg et à 300 mg. Par ailleurs, un repas léger n'a pas eu d'effet significatif sur la  $C_{max}$  et l'ASC de la quétiapine. Cette augmentation de l'exposition n'est pas significative sur le plan clinique; le fumarate de quétiapine à libération prolongée peut donc être pris avec ou sans aliments.

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

**Métabolisme :** 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 mère, 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 norquetiapine 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 norquetiapine) 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.

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

### **Populations états pathologiques particuliers**

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées équivaut à environ 30 à 50 % de la clairance observée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans (voir [7.1 Populations particulières](#) 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 du 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 le fumarate de quétiapine à libération prolongée 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 quétiapine pour les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : À faibles doses uniques (subcliniques), la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Toutefois, les valeurs individuelles de la clairance restaient dans les limites observées chez les sujets sains (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

NRA-Quetiapine XR (fumarate de quétiapine à libération prolongée) doit être conservé entre 15 et 30 °C.

## **12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

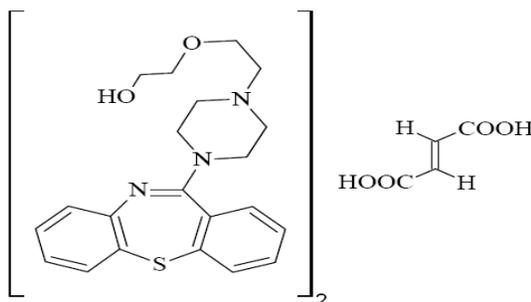
## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13. INFORMATION 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)
Nom code :	ICI 204, 636 fumarate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$[C_{21}H_{25}N_3O_2S]_2 \cdot C_4H_4O_4$ ; 883,1 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le fumarate de quétiapine est une poudre blanche à blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau, dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.
Constante d'ionisation :	pKa1 = 6,83 dans un tampon de phosphate à 22 °C pKa2 = 3,32 dans un tampon formique à 22 °C
Coefficient de partage :	Log P = 0,45 (octanol/eau)
Point de fusion :	172,0 – 174 °C

## 14. ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Schizophrénie

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans le traitement des manifestations de la schizophrénie est étayée par trois essais de courte durée (6 semaines) contrôlés par placebo menés auprès de patients hospitalisés et en consultations externes, et par un essai plus long contrôlé par placebo auprès de patients schizophrènes en consultations externes dont l'état était cliniquement stable alors qu'ils prenaient le fumarate de quétiapine à libération prolongée. Ils ont par la suite été randomisés pour prendre un placebo ou pour poursuivre leur traitement avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée.

#### Résultats des études :

1. Un essai contrôlé par placebo d'une durée de 6 semaines (n = 573) visait à comparer 3 doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée (400, 600 et 800 mg), 1 dose du fumarate de quétiapine, préparation à libération immédiate (400 mg) et un placebo. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée administré une fois par jour à raison de 400, 600 ou 800 mg/jour était significativement supérieur sur le plan statistique au placebo pour ce qui est du score total à l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS), du taux de réponse d'après l'échelle PANSS (réduction d'au moins 30 % du score total à l'échelle PANSS par rapport au départ), et du score obtenu au jour 42 à l'échelle d'amélioration de l'Impression clinique globale (CGI-I). L'amélioration moyenne du score total à l'échelle PANSS comparativement au placebo était plus grande avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 600 mg (-12,1) et le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 800 mg (-12,5) qu'avec le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 400 mg (-6,1) ou le fumarate de quétiapine à libération immédiate à 400 mg (-7,8).

Les deux doses les plus élevées du fumarate de quétiapine à libération prolongée (600 et 800 mg/jour) étaient significativement supérieures au placebo sur le plan statistique quant au changement du score à l'échelle de gravité de la maladie de l'Impression clinique globale (CGI-S). Les trois doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée se sont aussi avérées efficaces pour une vaste gamme de symptômes de la schizophrénie mesurés par les scores aux sous-échelles des symptômes positifs et de la psychopathologie générale et le score des symptômes regroupés de l'agressivité/hostilité de l'échelle PANSS. Les deux doses les plus élevées du fumarate de quétiapine à libération prolongée ont aussi entraîné des améliorations statistiquement significatives comparativement au placebo du score à la sous-échelle des symptômes négatifs et du score des symptômes regroupés de la dépression de l'échelle PANSS.

2. Dans une étude plus longue, des patients schizophrènes cliniquement stables qui suivaient un traitement d'entretien par le fumarate de quétiapine à libération prolongée (400 à 800 mg/jour) pendant 16 semaines, ont été randomisés pour prendre soit le fumarate de quétiapine à libération prolongée (400 à 800 mg/jour), soit un placebo. La dose moyenne du

fumarate de quétiapine à libération prolongée était de 669 mg. Le paramètre d'évaluation primaire était le délai avant la première rechute psychiatrique. L'intervalle avant la rechute suivant la répartition aléatoire a été significativement plus long pour les patients sous fumarate de quétiapine à libération prolongée que pour ceux qui prenaient le placebo. Durant l'étude, un pourcentage significativement inférieur de patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée ont eu une rechute (11,7 %) comparativement aux patients qui prenaient le placebo (48,5 %). Le risque estimé de rechute après 6 mois était significativement réduit pour les patients qui prenaient le fumarate de quétiapine à libération prolongée (14,3 %) comparativement aux patients qui prenaient un placebo (68,2 %).

3. Un essai contrôlé par placebo d'une durée de 6 semaines (n = 498) visait à comparer 3 doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée (300, 600 et 800 mg), 2 doses du fumarate de quétiapine à libération immédiate (300 et 600 mg) et un placebo. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 600 mg administré une fois par jour était significativement supérieur sur le plan statistique au placebo pour ce qui est du score total à l'échelle PANSS. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 800 mg a entraîné une amélioration numériquement supérieure, quoique non significative sur le plan statistique comparativement au placebo, tel qu'illustrée par une réduction 2 fois plus importante du score total à l'échelle PANSS par rapport à la valeur de départ. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 800 mg était significativement supérieur au placebo sur le plan statistique quant au score à l'échelle CGI-I.
4. Un essai contrôlé par placebo d'une durée de 6 semaines (n = 544) visait à comparer 3 doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée (400, 600 et 800 mg), 1 dose du fumarate de quétiapine à libération immédiate (800 mg) et un placebo. Comparativement au placebo, la dose du fumarate de quétiapine à libération immédiate et toutes les doses du fumarate de quétiapine à libération prolongée ont entraîné des améliorations numériquement supérieures, quoique non significatives sur le plan statistique, comparativement au placebo du score total à l'échelle PANSS.

Une analyse statistique portant sur deux des études de courte durée contrôlées par placebo (1 et 4 ci-dessus) (n = 889) a montré que le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 600 et à 800 mg était significativement supérieur au placebo sur le plan statistique quant au score total à l'échelle PANSS, au taux de réponse selon l'échelle PANSS, au score à l'échelle CGI-I et au score à l'échelle CGI-S. Le fumarate de quétiapine à libération prolongée à 400 mg était significativement supérieur au placebo sur le plan statistique quant au score total à l'échelle PANSS, au score à l'échelle CGI-I et au score à l'échelle CGI-S, et était numériquement supérieur, quoique non significatif sur le plan statistique, comparativement au placebo quant au taux de réponse à l'échelle PANSS.

## Trouble bipolaire

### *Manie bipolaire*

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans la prise en charge des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire a été établie dans le cadre d'un essai de 3 semaines, contrôlé par placebo comptant 316 patients bipolaires ayant des épisodes maniaques ou mixtes avec ou sans caractéristiques psychotiques. Les patients ont été hospitalisés pendant un minimum de 4 jours à la répartition aléatoire. Les patients randomisés au fumarate de quétiapine à libération prolongée ont pris 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. Par la suite, la dose pouvait être ajustée entre 400 et 800 mg une fois par jour.

Le principal critère d'évaluation était le changement par rapport au départ du score total sur l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) à la semaine 3.

**Résultats des études :** On a montré que le fumarate de quétiapine à libération prolongée à une dose de 400 à 800 mg/jour pendant 3 semaines chez les patients atteints de manie bipolaire (avec épisodes maniaques ou mixtes au départ) réduisait de façon statistiquement significative par rapport au placebo les symptômes maniaques dès le jour 4 et durant les 3 semaines qu'a duré le traitement ( $p \leq 0,003$ ).

Les critères d'évaluation secondaires étayaient également la supériorité du fumarate de quétiapine à libération prolongée par rapport au placebo, administré à raison de 400 à 800 mg/jour dans le traitement des épisodes de manie chez les patients atteints d'un trouble bipolaire. L'effet du fumarate de quétiapine à libération prolongée était statistiquement significatif par rapport au placebo à la semaine 3 pour ce qui est de la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du score total à l'échelle YMRS (sujets répondants) (55 % vs 33 %,  $p < 0,001$ ) et de la proportion de patients ayant obtenu un score total  $\leq 12$  à l'échelle YMRS (rémission) (42 % vs 28 %,  $p = 0,006$ ). Le fumarate de quétiapine à libération prolongée a également eu un effet statistiquement significatif par rapport au placebo pour ce qui est des changements des scores de la maladie globale aux échelles CGI-BP-S (Impression clinique globale-Gravité de la maladie bipolaire) et CGI-BP-C (Impression clinique globale- Changement de la maladie bipolaire) à la semaine 3 ( $p < 0,001$ ).

À la semaine 3, le fumarate de quétiapine à libération prolongée a eu un effet favorable sur un éventail de symptômes, dont les principaux symptômes de la manie : irritabilité, et contenu du discours et de la pensée,  $p \leq 0,011$ ), mesurés par l'analyse de l'item de l'échelle YMRS. Le changement du score à l'échelle MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) était significatif sur le plan statistique dans le cas du fumarate de quétiapine à libération prolongée comparativement au placebo, entre le jour 4 et la semaine 3 ( $p \leq 0,042$ ).

Pour les patients traités par le fumarate de quétiapine à libération prolongée, la dose quotidienne moyenne pour toute la période de traitement était de 604 mg. La dose finale de 47 % des patients était de 600 mg/jour et celle d'environ 22 % et 29 % des patients était de 400 et de 800 mg/jour, respectivement.

## **Dépression bipolaire**

L'efficacité du fumarate de quéliapine à libération prolongée dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire a été établie lors d'un essai clinique de 8 semaines contrôlé par placebo (n = 280 patients en consultations externes). Cet essai clinique regroupait des patients atteints de trouble bipolaire I ou II, avec ou sans cycles rapides. Les patients randomisés au groupe le fumarate de quéliapine à libération prolongée ont pris 300 mg une fois par jour.

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 des études** : Dès la semaine 1, le fumarate de quéliapine à libération prolongée a réduit de façon statistiquement significative les symptômes de dépression, comparativement au placebo, et cet effet s'est maintenu durant les 8 semaines qu'a duré le traitement ( $p < 0,001$ ). Les patients atteints de trouble bipolaire I ou II et les patients avec ou sans cycles rapides traités par le fumarate de quéliapine à libération prolongée ont vu leur score total à l'échelle MADRS s'améliorer de façon statistiquement significative comparativement aux patients sous placebo.

Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la supériorité du fumarate de quéliapine à libération prolongée par rapport au placebo. L'avantage thérapeutique du fumarate de quéliapine à libération prolongée était apparent pour la plupart des paramètres d'évaluation secondaires dès la semaine 1 et s'est maintenu jusqu'à la semaine 8. Dans le groupe sous fumarate de quéliapine à libération prolongée, la proportion de patients dont le score total à l'échelle MADRS était  $\leq 12$  (rémission) était statistiquement significative par rapport au placebo dès la semaine 1 et s'est maintenue jusqu'à la fin du traitement ( $p < 0,05$ ; 54 % dans le groupe fumarate de quéliapine à libération prolongée contre 39 % dans le groupe placebo à la semaine 8). De même, la proportion de patients dont le score total à l'échelle MADRS était réduit de  $\geq 50$  % (sujets répondants) était statistiquement significative par rapport au placebo dès la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la fin du traitement ( $p \leq 0,007$ ; 65 % dans le groupe fumarate de quéliapine à libération prolongée contre 43 % dans le groupe placebo à la semaine 8). Le fumarate de quéliapine à libération prolongée a également produit des changements statistiquement significatifs par rapport au départ du score à l'échelle CGI-BP-S pour la maladie bipolaire comparativement au placebo (semaine 8,  $p < 0,001$ ) et du score à l'échelle CGI-BP-C pour la maladie en général (semaine 1 jusqu'à la semaine 8,  $p < 0,001$ ).

Le fumarate de quéliapine à libération prolongée a significativement atténué une vaste gamme de symptômes (8 items sur 10 dont les symptômes principaux de la dépression;  $p < 0,05$ ), d'après une analyse des items de l'échelle MADRS à la semaine 8.

Il y a eu moins d'épisodes maniaques apparaissant durant le traitement avec le fumarate de quéliapine à libération prolongée (4,4 %) qu'avec le placebo (6,4 %).

Dans quatre essais cliniques de 8 semaines sur la dépression bipolaire, le fumarate de

quétiapine à libération immédiate, à des doses de 300 et de 600 mg/jour, a réduit de façon statistiquement significative, comparativement au placebo, les symptômes de dépression, tels que mesurés à la semaine 8 par la variation par rapport au départ du score total à l'échelle MADRS (paramètre d'évaluation principal), quoique aucun bienfait additionnel n'ait été observé dans le groupe recevant une dose de 600 mg.

### Trouble dépressif majeur

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée à titre de traitement du TDM en monothérapie a été évaluée dans le cadre de 6 essais cliniques. Quatre de ces essais étaient des études de traitement aigu, un essai a été mené auprès de personnes âgées, tandis que le dernier était un essai à répartition aléatoire portant sur les symptômes de sevrage suivant la cessation du traitement. Tous les sujets qui ont pris part à ces essais satisfaisaient aux critères du TDM (épisode unique ou épisodes récurrents; avec ou sans caractéristiques psychotiques) définis dans le DSM-IV.

**Traitement aigu en monothérapie :** On a évalué l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée pour le traitement du TDM en monothérapie dans le cadre de deux essais à dose fixe et contrôlés par placebo d'une durée de 6 semaines, ainsi que dans le cadre de deux essais à dose fixe modifiable (possibilité d'ajustement posologique à la hausse à une occasion en cours d'étude) et contrôlés par placebo d'une durée de 8 semaines. L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée a également été évaluée auprès de patients âgés entre 66 et 89 ans n'étant pas atteints de démence lors d'un essai à dose variable (dose moyenne de 160 mg) et contrôlé par placebo d'une durée de 9 semaines. Le résumé de la méthodologie de ces études se trouve au [Tableau 9](#).

**Tableau 9 Méthodologie des essais cliniques appuyant l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans le traitement du TDM en monothérapie**

No d'étude	Type d'essai	Groupes de traitement (dose quotidienne)	Durée du traitement	Sujets à l'étude (N) <sup>a</sup>	Score MADRS de départ
1	Dose fixe	Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 50 mg Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg Placebo	6 semaines	700	30,7
2	Dose fixe	Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg Duloxétine 60 mg Placebo	6 semaines	587	30,1

No d'étude	Type d'essai	Groupes de traitement (dose quotidienne)	Durée du traitement	Sujets à l'étude (N) <sup>a</sup>	Score MADRS de départ
3	Dose fixe modifiable	Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150/300 mg Placebo	8 semaines	299	29,5
4	Dose fixe modifiable	Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150/300 mg Escitalopram 10/20 mg Placebo	8 semaines	459	31,9
14	Dose variable (patients âgés)	Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 50-300 mg Placebo	9 semaines	335	27,9

<sup>a</sup> Nombre de patients ayant pris au moins une dose de l'agent à l'étude, ayant subi une évaluation selon l'échelle MADRS au moment de la répartition aléatoire, et ayant subi au moins une évaluation valide selon l'échelle MADRS suivant la répartition aléatoire.

Le principal critère d'évaluation lors de ces essais était le changement observé entre les scores initiaux et les scores obtenus à la semaine 6 (essais 1 et 2); la semaine 8 (essais 3 et 4); et la semaine 9 (essai 14) à l'échelle d'évaluation MADRS, une grille d'évaluation en 10 points remplie par le médecin afin d'évaluer la gravité des symptômes de dépression. Pour être admis aux essais, les patients devaient avoir obtenu un score  $\geq 22$  à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D-17). Au moment du début de l'étude, le score moyen total des patients à l'échelle HAM-D était de 26.

**Résultats des études :** Les changements observés au score total à l'échelle MADRS ont permis de montrer que le fumarate de quétiapine à libération prolongée était statistiquement supérieur au placebo en ce qui a trait à la réduction des symptômes de dépression ([Tableau 10](#)).

Les résultats obtenus pour les critères d'évaluation secondaires ont également confirmé la supériorité du fumarate de quétiapine à libération prolongée (de 50 à 300 mg/jour) par rapport au placebo relativement au traitement du TDM en monothérapie ([Tableau 10](#)).

Lors du cinquième essai (essai 4), ni le fumarate de quétiapine à libération prolongée ni le comparateur actif (escitalopram) n'ont entraîné d'amélioration statistiquement significative du score total à l'échelle d'évaluation MADRS ainsi que des principaux critères d'évaluation secondaires par rapport au placebo.

**Tableau 10 Efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée pour le traitement aigu du TDM en monothérapie**

Groupes de traitement (dose unique quotidienne)	Score total – MADRS (critère d'évaluation primaire)	Réponse – MADRS (réduction $\geq 50\%$ )*	Score total – HAM-D	Point 1 – HAM-D	Score total – HAM-A	Score – CGI-S	% d'amélioration – CGI
<b>Essai 1</b>							
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 50 mg	-13,56 <sup>c</sup>	42,7 % <sup>b</sup>	-12,35	-1,34	-8,11 <sup>c</sup>	-1,43 <sup>c</sup>	52,8 % <sup>b</sup>
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg	-14,50 <sup>b</sup>	51,2 % <sup>a</sup>	-12,84 <sup>c</sup>	-1,45 <sup>c</sup>	-8,34 <sup>b</sup>	-1,50 <sup>b</sup>	54,2 % <sup>b</sup>
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg	-14,18 <sup>b</sup>	44,9 % <sup>a</sup>	-12,65 <sup>c</sup>	-1,48 <sup>c</sup>	-8,20 <sup>c</sup>	-1,49 <sup>b</sup>	54,0 % <sup>b</sup>
Placebo	-11,07	30,3 %	-10,93	-1,18	-6,64	-1,11	39,3 %
<b>Essai 2</b>							
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150 mg	-14,81 <sup>a</sup>	54,4 % <sup>b</sup>	-13,12 <sup>a</sup>	-1,49 <sup>a</sup>	-7,76 <sup>b</sup>	-1,43 <sup>b</sup>	54,1 % <sup>c</sup>
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 300 mg	-15,29 <sup>a</sup>	55,1 % <sup>a</sup>	-14,02 <sup>a</sup>	-1,56 <sup>a</sup>	-7,38 <sup>b</sup>	-1,60 <sup>a</sup>	59,2 % <sup>a</sup>
Duloxétine 60 mg	-14,64 <sup>a</sup>	49,6 % <sup>c</sup>	-12,37 <sup>c</sup>	-1,53 <sup>a</sup>	-7,83 <sup>a</sup>	-1,53 <sup>a</sup>	56,7 % <sup>b</sup>
Placebo	-11,18	36,2 %	-10,26	-1,07	-5,55	-1,06	39,5 %
<b>Essai 3</b>							
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 150/300 mg	-16,49 <sup>b</sup>	61,9 % <sup>c</sup>	-14,75 <sup>c</sup>	-1,71 <sup>c</sup>	-9,14 <sup>c</sup>	-1,64 <sup>b</sup>	63,3 % <sup>c</sup>
Placebo	-13,1	48,0 %	-12,35	-1,40	-7,70	-1,24	52,0 %
<b>Essai 14</b>							
Le fumarate de quétiapine à libération prolongée 50-300 mg	-16,33 <sup>a</sup>	64,0 % <sup>a</sup>	-15,66 <sup>a</sup>	-1,84 <sup>a</sup>	-10,51 <sup>a</sup>	-1,73 <sup>a</sup>	71,3 % <sup>a</sup>
Placebo	-8,79	30,4 %	-8,62	-1,13	-5,20	-0,77	39,2 %

\* La réponse au traitement était définie comme une réduction  $\geq 50\%$  du score total à l'échelle d'évaluation MADRS par rapport au score initial.

a  $p \leq 0,001$  pour la comparaison avec le placebo.

b  $p < 0,01$  pour la comparaison avec le placebo.

c  $p < 0,05$  pour la comparaison avec le placebo.

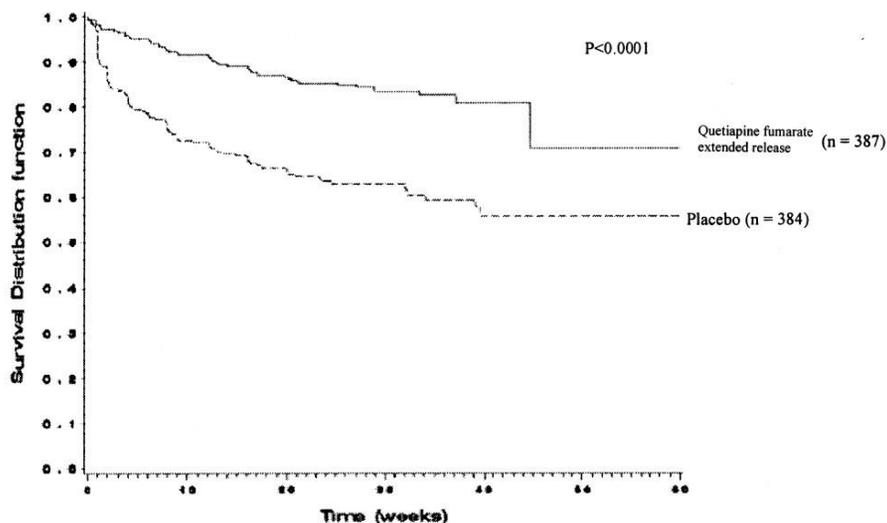
**Essai à répartition aléatoire à plus long terme portant sur le sevrage :** L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération prolongée dans le maintien du traitement du TDM a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique à plus long terme qui commençait avec un volet d'étude ouverte où tous les patients étaient traités à l'aide du fumarate de quétiapine à libération prolongée, suivi d'un volet d'étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo. Les patients

qui avaient un score total HAM-D  $\geq 20$  recevaient le fumarate de quétiapine   libération prolongée (posologie variable de 50, 150 ou 300 mg une fois par jour) pendant 4 à 8 semaines, tandis que les patients qui répondaient au traitement (CGI-S  $\leq 3$  et score total MADRS  $\leq 12$ ) recevaient sans insu le fumarate de quétiapine   libération prolongée dans le même intervalle posologique pendant 12 à 18 semaines additionnelles.

Les patients qui répondaient au traitement au cours de la période de traitement additionnelle sans insu et qui satisfaisaient aux critères de la répartition aléatoire (CGI-S  $\leq 3$  et score total MADRS  $\leq 12$ )  taient répartis au hasard de manière à recevoir le placebo (n = 385) ou à poursuivre le traitement par le fumarate de quétiapine   libération prolongée (n = 391) pendant jusqu'à 52 semaines (la durée médiane de l'exposition au fumarate de quétiapine   libération prolongée était de 158 jours [moyenne de 167 jours]; 15 patients ont suivi le traitement jusqu'à la fin [52 semaines]). Une rechute ou un épisode dépressif survenant au cours du volet d'étude à double insu se définissait comme suit : amorce, par le chercheur, d'un traitement pharmacologique autre que les hypnotiques permis afin de traiter des symptômes de dépression; amorce, par le patient, d'un traitement pharmacologique autre que les hypnotiques permis, et ce, pour une durée d'au moins une semaine, afin de traiter des symptômes de dépression; hospitalisation en raison de symptômes de dépression; score MADRS  $\geq 18$  lors de deux évaluations cons cutes à une semaine d'intervalle ou lors de l'évaluation finale si le patient avait abandonné l'étude; score CGI-S  $\geq 5$ ; tentative de suicide ou retrait de l'étude en raison d'un risque imminent de suicide.

**Résultats des études :** Lors de l'essai, le fumarate de quétiapine   libération prolongée (dose moyenne de 177 mg/jour) a augmenté de manière significative le délai de survenue d'un épisode dépressif par rapport au placebo (principal critère d'évaluation). De plus, un nombre significativement moindre de patients traités par le fumarate de quétiapine   libération prolongée ont connu une rechute (14,2%) comparativement aux patients ayant reçu le placebo (34,4 %) (risque relatif de 0,34, c'est-à-dire que le risque de récidive d'un épisode dépressif a été réduit de l'ordre de 66 %; IC à 95 %; 0,25, 0,46; valeur p < 0,001 vs placebo (voir la [Figure 2](#)).

**Figure 2 Temps écoulé jusqu'à la survenue d'un épisode dépressif; essai à répartition aléatoire à plus long terme portant sur le sevrage; courbes de Kaplan-Meier (population en intention de traiter [ITT])**



### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Récapitulatif des études établissant la bioéquivalence de NRA-Quétiapine XR 50 mg et de <sup>Pr</sup>Seroquel XR® (quetiapine) 50 mg à libération prolongée.

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 50 mg (Nora Pharma Inc.) et de <sup>Pr</sup>Seroquel XR® 50 mg (quetiapine) (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 70 sujets adultes en santé et à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×50 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	862.411 956.665 (46.2)	916.173 995.087 (43.0)	94.1	88.6 - 100.0
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	877.369 972.118 (45.9)	929.752 1008.940 (42.7)	94.4	88.9 - 100.2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64.232 69.183 (37.6)	60.323 65.246 (42.2)	106.5	100.2 - 113.2
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	7.250 (1.500 - 13.000)	9.000 (1.500 - 18.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.686 (24.0)	6.712 (25.3)		

\* Comprimé de 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

<sup>†</sup> Seroquel XR® (comprimé de 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (min-max).

<sup>€</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 50 mg (Nora Pharma Inc.) et de <sup>Pr</sup>Seroquel XR® 50 mg (quétiapine) à libération prolongée (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 70 sujets adultes en santé et non à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×50 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	845.721 934.112 (44.7)	879.387 973.912 (50.5)	96.2	91.4-101.2
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	856.510 944.029 (44.4)	891.711 985.408 (50.0)	96.1	91.3-101.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	108.098 118.513 (43.6)	102.331 111.237 (41.7)	105.6	99.3-112.4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5.500 (2.500 - 9.000)	5.500 (2.500 - 13.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.409 (25.8)	6.480 (18.2)		

\* Comprimé de 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

† Seroquel XR® (comprimé de 50 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (min-max).

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

**Récapitulatif des études établissant la bioéquivalence de NRA-Quétiapine XR 150 mg et de PrSeroquel XR® (quetiapine) 150 mg à libération prolongée.**

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 150 mg (Nora Pharma Inc.) et de PrSeroquel XR® 150 mg (quetiapine) à libération prolongée (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 64 sujets adultes en santé et à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×150 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3036.942 3403.755 (47.4)	3183.271 3585.445 (50.9)	95.4	85.7 – 106.3
AUC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	3072.757 3438.567 (47.1)	3224.228 3626.251 (50.6)	95.3	85.6 – 106.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	200.916 221.120 (45.8)	216.244 241.038 (51.3)	92.9	84.0 – 102.8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5.000 (1.500 - 20.000)	9.000 (2.000 - 14.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.622 (30.2)	7.048 (25.5)		

\* Comprimé de 150 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

† Seroquel XR® (comprimé de 150 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (min-max).

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

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 150 mg (Nora Pharma Inc.) et de PrSeroquel XR® 150 mg (quétiapine) à libération prolongée (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 63 sujets adultes en santé et non à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×150 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3105.938 3365.878 (39.7)	3106.521 3436.688 (46.3)	100.0	95.6 – 104.5
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	3135.210 3394.784 (39.4)	3132.266 3462.849 (46.2)	100.1	95.7 – 104.7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	286.084 303.554 (33.3)	332.956 361.386 (41.4)	85.9	80.4 – 91.8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5.500 (2.500 - 13.000)	5.500 (2.500 - 13.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.848 (22.4)	6.713 (24.4)		

\* Comprimé de 150 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

† Seroquel XR® (comprimé de 150 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (min-max).

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

**Récapitulatif des études établissant la bioéquivalence de NRA-Quétiapine XR 200 mg et de PrSeroquel XR® (quetiapine) 200 mg à libération prolongée.**

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 200 mg (Nora Pharma Inc.) et de PrSeroquel XR® 200 mg (quetiapine) à libération prolongée (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 67 sujets adultes en santé et à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×200 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3599.301 3890.508 (39.3)	3550.401 3787.536 (35.9)	101.4	95.7-107.4
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	3639.171 3944.391 (38.9) <sup>^</sup>	3587.413 3823.217 (35.7)	101.4	95.7-107.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	254.436 275.423 (42.3)	221.531 235.925 (34.9)	114.9	106.9-123.4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	9.000 (1.500 - 14.000)	11.000 (1.500 - 14.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.550 (23.7) <sup>^</sup>	6.545 (21.7)		

<sup>^</sup>N = 66

\* Comprimé de 200 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

† Seroquel XR® (comprimé de 200 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (min-max).

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

Une étude comparative de bioéquivalence avec inversion de traitement et à dose unique de comprimé à libération prolongée NRA-Quétiapine XR 200 mg (Nora Pharma Inc.) et de PrSeroquel XR® 200 mg (quetiapine) à libération prolongée (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 67 sujets adultes en santé et non à jeun.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative :

Quétiapine (1×200 mg) À partir de valeur mesurée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	3408.955 3767.072 (49.2)	3501.899 3811.782 (43.0)	97.3	93.0-101.9
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	3436.637 3795.443 (49.0)	3533.636 3845.338 (42.8)	97.3	92.9-101.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	404.151 437.941 (41.3)	348.432 374.486 (37.8)	116.0	108.2-124.4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	6.000 (2.000 - 11.000)	5.500 (1.500 - 14.000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	6.203 (20.8)	6.644 (23.5)		

\* Comprimé de 200 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée (Nora Pharma Inc.).

† Seroquel XR® (comprimé de 200 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée) (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et achetés au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (min-max).

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

## 15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Thyroïde

Des études de 4 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/m<sup>2</sup>). Le dépôt pigmentaire s'est révélé 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

### 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 11](#) 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 D<sub>2</sub>, 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.

### **Mutagénicité**

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

### **Cancérogénicité**

Les résultats des études de deux ans sur la cancérogénicité de la quétiapine menées sur des rats et des souris (ainsi que des études d'observation chez la souris) sont résumés au [Tableau 12](#).

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

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

clairance hépatique accrue de la thyroxine.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Les résultats des études sur la reproduction et la tératologie effectuées avec la quétiapine chez des rats et des lapins sont présentés au [Tableau 13](#).

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

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

**Tableau 11 Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine**

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/ sexe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Rat Hla:(SD)/BR	orale/ gavage	4 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage	14	0 25 50 150	Ptose à toutes les doses. Baisse du gain 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 <sub>3</sub> 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 Crl:(WI)BR	orale/ gavage	12 mois de traitement, puis 5 semaines de sevrage	20	0 10 25 75 250	Hypoactivité et hyperprolactinémie et séquelles (toutes les doses). Réduction du gain de poids corporel de 27 % (250 mg/kg/jour). Hépatomégalie (75 et 250 mg/kg/jour), vacuolisation des graisses hépatiques (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 <sub>4</sub> 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 reliée 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 11 Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine**

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / 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.
Macaque de Buffon	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.
Macaque de Buffon	orale/ gavage	14 semaines	3	6, 12, 24, 36, 48, 60, 84, 108, 132, 150, 180, 225, 285 et 350. Doses croissantes 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.
Macaque de Buffon	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 <sub>3</sub> réduits et légère hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à 100 et à 225 mg/kg/jour. Indices des globules rouges réduits et hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à 225 mg/kg/jour.

**Tableau 12 Études sur le pouvoir cancérigène (et étude d'observation chez les souris) avec la quétiapine**

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/ sexe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Souris C57BL/ 10jCD/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/ 10jCD/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/ 10jCD/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 des 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/ Cri:(WI)BR	Orale/ gavage	2 ans	100 50 50 50 50	0 20 75 250	Incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires dans tous les groupes de femelles (incidence de 10 %, 26 %, 22 % et 32 % chez les femelles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/j, respectivement). Incidence accrue d'adénomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles uniquement, aux doses de 250 mg/kg/jour (incidence de 6 %, 6 %, 0 % et 32 % chez des mâles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/jour, respectivement). Réductions significatives des fibromes sous-cutanés, des adénomes des cellules parafolliculaires thyroïdiennes, des polypes du stroma utérin et des carcinomes de la cavité buccale.

**Tableau 13 Études sur la reproduction et la tératologie avec la quétiapine**

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> /groupe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Rat Alpk: AP,SD Segment I Fertilité du mâle	Orale	Mâles traités pendant 14 semaines au total	Génération F <sub>0</sub> : 1 <sup>er</sup> accouplement : 100 M, 200 F, 25 M, 50 F/groupe 2 <sup>e</sup> accouplement : 25 M, 50 F/groupe (groupes I et IV seulement)	0, 25, 50, 150 mâles uniquement, jusqu'à la fin de la 1 <sup>re</sup> période d'accouplement	1 <sup>er</sup> 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 <sup>e</sup> accouplement : Effets sur la fertilité inversés, aucune différence entre les témoins et les animaux recevant la quétiapine.
Rat Alpk: AP,SD Segment I Fertilité de la femelle	Orale	9 mois Génération F <sub>0</sub> : traités jusqu'au j14 précédant l'accouplement et jusqu'au j24 pp chez les animaux assignés à une portée	Génération F <sub>0</sub> : 264 M/132 F 66 F/groupe 33 M/groupe - non traités Génération F <sub>1</sub> : 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 <sub>1</sub> 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 gestation. Légère baisse du gain de poids corporel pendant la gestation et la lactation à la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction dans la génération F <sub>1</sub> .
Rat Alpk: AP,SD Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 22 F 22 F 22 F 22 F		Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques adverses avec 50 et 200 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie des fœtus. Baisse du poids des fœtus à la dose de 200 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies spécifiques du squelette associées à une baisse du poids fœtal à la dose de 200 mg/kg/jour.
Rat Crj: Wistar Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 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.

**Tableau 13 Études sur la reproduction et la tératologie avec la quétiapine**

Espèce/ souche	Voie	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> /groupe	Dose (mg/kg/jour)	Faits saillants
Lapin Dutch Belted Segment II Tératologie	Orale	28 jours; femelles traitées du j6 au j18 de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 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: AP <sub>1</sub> SD Segment III Péri-et Postnatal	Orale	44 jours; traitées du j16 au j21 pp	Génération F <sub>0</sub> : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 1 10 20	Baisse du gain de poids corporel pendant les deux premières semaines de lactation 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 PRODUIT DE SOUTIEN

1. <sup>Pf</sup>Seroquel XR (comprimés à libération prolongée; 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg), Numéro de contrôle 255494, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc., 4 janvier 2022

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **P<sup>r</sup>NRA-Quetiapine XR**

#### **comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NRA-Quetiapine XR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NRA-Quetiapine XR**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

#### **Pour quoi NRA-Quetiapine XR est-il utilisé?**

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

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

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

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

- se sentir triste ou désespéré;
- perdre l'intérêt ou le plaisir;
- se sentir fatigué.

NRA-Quetiapine XR est également utilisé pour traiter les symptômes de dépression chez les adultes, en association avec l'antidépresseur actuel. Il est prescrit lorsqu'une personne ne répond pas adéquatement à un antidépresseur utilisé seul ou après l'essai d'autres traitements antidépresseurs. Les symptômes courants de la dépression comprennent notamment :

- se sentir triste ou désespéré;
- perdre l'intérêt ou le plaisir;
- avoir des changements d'appétit ou de poids;
- avoir de la difficulté à se concentrer ou à dormir;
- se sentir fatigué;
- avoir des maux de tête;
- avoir des courbatures et des douleurs inexplicables.

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

### **Comment NRA-Quetiapine XR agit-il?**

Les antipsychotiques agissent sur les substances chimiques (neurotransmetteurs) qui assurent la communication entre les cellules nerveuses. Les maladies qui touchent le cerveau peuvent être dues à un déséquilibre de certaines substances chimiques (dopamine et sérotonine) dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent être à l'origine de certains de vos symptômes. On ne sait pas exactement comment NRA-Quetiapine XR agit, mais il semble régler l'équilibre entre ces substances.

### **Quels sont les ingrédients dans NRA-Quetiapine XR?**

Ingrédient médicinal : fumarate de quétiapine

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone K30, talc, cellulose microcristalline et chlorure de sodium.

L'enrobage du comprimé contient : hydroxypropylméthylcellulose (200 mg, 300 mg, 400 mg), alcool polyvinyle (50 mg, 150 mg), polyéthylène glycol, talc (50 mg, 150 mg), dioxyde de titane, oxyde de fer rouge (comprimés à 50 mg) et oxyde de fer jaune (comprimés à 50, 200 et 300 mg).

### **NRA-Quetiapine XR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à libération prolongée : 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg.

### **Ne prenez pas NRA-Quetiapine XR si :**

- Vous êtes allergique au fumarate de quétiapine ou à l'un des ingrédients dans NRA-Quetiapine XR (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NRA-Quetiapine XR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament que vous avez pris pour traiter votre maladie.
- si vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter. Vous ne devriez pas allaiter pendant un traitement avec NRA-Quetiapine XR.
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues.
- si vous présentez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.
- si vous souffrez d'hypotension (tension artérielle basse) ou d'hypertension (tension artérielle élevée).
- si vous avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou présentez des risques d'AVC.
- si vous présentez ou avez des antécédents familiaux de :
  - problèmes cardiaques;
  - problèmes avec la façon dont votre cœur bat;
  - maladie cardiaque.
- si vous avez des antécédents de crises convulsives.
- si vous avez le diabète ou des antécédents familiaux de diabète, car NRA-Quetiapine XR peut augmenter votre glycémie.
- si vous avez des antécédents de problèmes de foie ou de reins.
- si vous savez que vous présentez ou avez déjà présenté une baisse du nombre de globules blancs.
- si vous faites de l'exercice vigoureux ou si vous travaillez dans des endroits chauds ou ensoleillés.
- si vous présentez des facteurs de risque contribuant à l'apparition de caillots sanguins, notamment :
  - si vous avez des antécédents familiaux de caillots sanguins;
  - si vous avez plus de 65 ans;
  - si vous fumez;
  - si vous faites de l'embonpoint;
  - si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale majeure (p. ex. remplacement de la hanche ou du genou);
  - si votre mobilité est réduite en raison d'un déplacement en avion ou d'une autre raison;
  - si vous prenez des contraceptifs oraux (« la pilule »).
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de constipation grave, d'une obstruction intestinale ou de toute autre maladie ayant un effet sur votre gros intestin.
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil caractérisé par l'interruption de la respiration pendant le sommeil) ou que vous prenez des médicaments qui ralentissent la respiration ou l'activité normale du cerveau (« déprimeurs » du système nerveux central).
- si vous avez ou avez déjà eu de la difficulté à vider votre vessie ou à la vider complètement (rétention urinaire).
- si vous présentez un glaucome à angle fermé ou une pression intraoculaire élevée.

- si vous présentez des risques de pneumonie par aspiration.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Automutilation :** Si jamais vous avez envie de vous faire du mal ou de vous tuer, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous tout de suite à l'hôpital. Afin de vous aider, vous pouvez dire à un ami ou un parent que vous souffrez de dépression ou d'une autre maladie mentale et demander à cette personne de lire la présente notice. Vous pouvez lui demander de vous prévenir si :

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

**Effets sur les nouveau-nés :** Dans certains cas, des bébés nés d'une mère qui prenait NRA-Quetiapine XR pendant la grossesse présentent des symptômes de sevrage graves nécessitant une hospitalisation. Parfois, ces symptômes peuvent disparaître spontanément. Toutefois, soyez prêt à obtenir de l'aide médicale d'urgence pour votre nouveau-né s'il :

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

**Surveillance et analyse :** Votre médecin pourrait effectuer des analyses avant le début de votre traitement par NRA-Quetiapine XR et pourrait surveiller votre état pendant le traitement. Ces analyses pourraient comprendre les suivantes :

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

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

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

**Conduite de véhicules ou utilisation de machines :** NRA-Quetiapine XR peut causer de la somnolence. Après avoir pris NRA-Quetiapine XR, attendez de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

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

NRA-Quetiapine XR peut causer des effets secondaires graves dont les suivants :

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

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NRA-Quetiapine XR:**

- Alcool (NRA-Quetiapine XR peut intensifier les effets de l'alcool).
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (p. ex. diltiazem, vérapamil).
- Médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, divalproex).
- Médicaments utilisés pour traiter la psychose (p. ex. thioridazine).
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. néfazodone).
- Médicaments utilisés pour traiter les infections (antibiotiques) (p. ex. érythromycine, clarithromycine).
- Anticholinergiques, des médicaments pouvant causer la constipation ou nuire à votre capacité de vider votre vessie.
- Médicaments ayant un effet sur la façon dont votre cœur bat, y compris les médicaments entraînant un déséquilibre électrolytique appelés diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'eau).
- Kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.

- Lévodopa, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson, et d'autres médicaments appelés agonistes de la dopamine.
- Rifampicine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose.
- Inhibiteurs de la protéase, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

**Effet sur les tests d'urine aux fins de dépistage de drogues :** NRA-Quetiapine XR peut entraîner des résultats positifs pour la méthadone ou certains médicaments pour traiter la dépression, appelés « antidépresseurs tricycliques », et ce, même si vous ne prenez pas ces agents. Dites à votre professionnel de la santé que vous prenez NRA-Quetiapine XR pour qu'il effectue des tests plus spécifiques.

**Comment prendre NRA-Quetiapine XR :**

- Ne modifiez **PAS** la dose de NRA-Quetiapine XR et n'arrêtez pas de le prendre sans d'abord consulter votre professionnel de la santé même si vous vous sentez mieux.
- Essayez de prendre NRA-Quetiapine XR à la même heure chaque jour.
- NRA-Quetiapine XR peut être pris avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés entiers, **SANS** les diviser, les croquer ni les écraser.

**Dose habituelle :**

*Schizophrénie et manie bipolaire*

Le schéma posologique habituel est de 300 mg le jour 1, 600 mg le jour 2 et jusqu'à 800 mg à partir du jour 3 en une prise. La dose maximale est de 800 mg 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 ainsi de suite, en une prise. Votre médecin pourrait augmenter votre dose encore plus selon votre réponse et votre tolérance au traitement. La dose maximale est de 600 mg par jour.

*Trouble dépressif majeur*

Le schéma posologique habituel est jours 1 et 2 : 50 mg; et jour 3 : 150 mg. Votre médecin pourrait ajuster votre dose à la hausse ou à la baisse dans l'intervalle posologique recommandé de 50 à 300 mg par jour selon votre réponse et votre tolérance au traitement.

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

Si vous arrêtez brusquement de prendre NRA-Quetiapine XR, vous risquez d'éprouver des symptômes de sevrage comme de l'insomnie (incapacité de dormir), des nausées et des vomissements. Garder votre médecin au courant de votre état, qu'il soit bon ou mauvais. Ainsi,

votre médecin et vous pourrez être certains que vous utilisez la dose de NRA-Quetiapine XR qui vous convient le mieux.

### **Surdosage :**

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

### **Dose oubliée :**

Prenez NRA-Quetiapine XR à la même heure chaque jour. Si vous avez oublié une dose le jour précédent, vous devez prendre votre prochaine dose de NRA-Quetiapine XR le jour suivant à l'heure prévue. Ne prenez pas deux comprimés en même temps pour compenser une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NRA-Quetiapine XR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ou recevez NRA-Quetiapine XR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Vertige ou sensation de faiblesse
- Étourdissements ou somnolence
- Chutes
- Céphalées
- Fièvre et symptômes pseudogrippaux
- Mal de gorge
- Nausées ou vomissements
- Troubles digestifs
- Trouble de l'estomac ou douleur à l'estomac
- Constipation
- Diarrhée
- Irritabilité
- Essoufflement
- Fréquence cardiaque lente ou rapide
- Sensation de faiblesse
- Enflure des bras et des jambes
- Vision trouble
- Bouche sèche
- Difficulté à avaler
- Augmentation de l'appétit
- Prise de poids
- Difficulté à dormir ou à s'endormir
- Rêves anormaux et cauchemars

- Trouble de la parole ou du langage

Si vous prenez plus de comprimés NRA-Quetiapine XR que vous ne le devriez, une masse gluante peut se former dans votre estomac. Veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin puisqu'il pourrait falloir la retirer.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Mouvements musculaires anormaux, y compris difficulté à amorcer un mouvement musculaire, tremblements, agitation ou raideurs musculaires qui ne sont pas accompagnées de douleurs.		✓	
<b>COURANT</b>			
<b>Hyperglycémie</b> (taux de sucre élevé) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, faim excessive, céphalée, vision trouble et fatigue.		✓	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissement, évanouissement, vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout).		✓	
Apparition ou aggravation de la constipation.		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Confusion</b> : altération du sens de l'orientation, attention réduite, altération de la mémoire, processus anormal de pensée.		✓	
<b>Syndrome des jambes sans repos</b> : sensations désagréables dans les jambes.		✓	
<b>Crise convulsive</b> : perte de conscience accompagnée de « crise »			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
incontrôlable de secousses musculaires.			
<b>Dyskinésie tardive</b> : secousses musculaires ou mouvements inhabituels/anormaux du visage ou de langue ou d'autres parties du corps.		✓	
<b>Rétention urinaire</b> : incapacité à uriner.			✓
<b>RARE</b>			
<b>Agranulocytose</b> (diminution du nombre de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		✓	
<b>Caillots de sang</b> : enflure, douleur et rougeur à un bras ou une jambe, qui peut aussi être chaud(e) au toucher. Apparition soudaine d'une douleur thoracique, d'une difficulté à respirer et de palpitations cardiaques.		✓	
<b>Hypothermie</b> (baisse de la température corporelle) : frissons, trouble d'élocution ou marmonnement, respiration faible et superficielle, faible pouls, degré très bas d'énergie, confusion ou perte de mémoire.		✓	
<b>Occlusion ou obstruction intestinale</b> (occlusion qui empêche ou nuit au transit intestinal) : crampes dans l'abdomen pouvant survenir soudainement, ballonnements, perte d'appétit, douleur intermittente qui finit par durer, nausées et vomissements, constipation ou diarrhée.		✓	
<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peau, urine foncée et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.			
<b>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</b> : raideur ou rigidité musculaires graves accompagnées de forte fièvre, rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, transpiration, confusion ou diminution de la conscience.			✓
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque accéléré, nausées, vomissements, sensibilité à l'abdomen.		✓	
<b>Priapisme</b> : érection douloureuse et prolongée du pénis (pendant plus de 4 heures).			✓
<b>Somnambulisme</b> : se lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des choses comme marcher, parler ou manger et ne pas s'en souvenir le lendemain.		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité musculaire, faiblesse musculaire, urine rouge à brune (couleur du thé).		✓	
<b>Apnée du sommeil</b> : brefs arrêts de la respiration durant le sommeil normal.			✓
<b>INCONNUE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Inflammation des vaisseaux sanguins</b> (vascularite cutanée) : éruptions cutanées avec petites bosses rouges ou mauves.		✓	
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruptions cutanées graves, ganglions enflés, symptômes pseudogrippaux, cloques et desquamation pouvant se manifester dans ou près de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis se répandre à d'autres régions du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort thoracique, soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

- Gardez NRA-Quetiapine XR à température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- La date limite d'utilisation de ce médicament est imprimée sur l'emballage. Ne prenez pas

de médicament de cet emballage après cette date.

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

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

**Pour en savoir plus sur NRA-Quetiapine XR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou peut être obtenu en téléphonant le fabricant Nora Pharma Inc. au 1-888-270-9874.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Nora Pharma Inc.

40 rue Prince-Arthur, Suite 310

Saint-Lambert, Québec

J4P 1X2

Dernière révision : le 1 avril 2022