

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrBio- QUETIAPINE**

Comprimés de quétiapine

Comprimés à libération immédiate à 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg de quétiapine  
(sous forme de fumarate de quétiapine), pour administration orale

USP

Antipsychotique

Biomed Pharma  
1B-9450 Boulevard Langelier  
Montreal, Quebec  
H1P3H8, Canada

Date d'autorisation initiale :  
le 21 octobre 2015

Date de révision :  
le 13 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation: 281458

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur – Rhabdomyolyse</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions mentale et psychique</a>	12/2023
<a href="#">1 INDICATIONS, 1.1 Enfants</a>	12/2023
<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	12/2023
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques</a>	12/2023
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Considérations posologiques chez les populations particulières</a>	12/2023
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain pondéral</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées, Emploi chez les patients âgés atteints de démence</a>	12/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané</a>	12/2023

## 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>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	9

<b>5</b>	<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
	7.1 Populations particulières.....	24
	7.1.1 Femmes enceintes .....	24
	7.1.2 Allaitement.....	25
	7.1.3 Enfants .....	25
	7.1.4 Personnes âgées .....	25
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>26</b>
	8.1 Aperçu des effets indésirables .....	26
	8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	27
	8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	35
	8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	38
	8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	40
	8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	43
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>45</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	45
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	45
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	45
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	47
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	47
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	47
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>48</b>
	10.1 Mode d'action .....	48
	10.2 Pharmacodynamie.....	48
	10.3 Pharmacocinétique.....	49
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT</b> .....	<b>51</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>51</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>52</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>52</b>

<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>53</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	53
14.2	Résultats de l'étude.....	53
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	55
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>56</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>56</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>64</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>65</b>

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

### 1 INDICATIONS

#### Schizophrénie

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) sont indiqués pour :

- le traitement des manifestations de la schizophrénie

L'efficacité antipsychotique du fumarate de quétiapine à libération immédiate a été établie lors d'essais contrôlés de courte durée (6 semaines), menés auprès de patients hospitalisés (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'efficacité à long terme du fumarate de quétiapine à libération immédiate, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée lors d'essais contrôlés menés auprès de patients présentant des manifestations de schizophrénie.

#### Trouble bipolaire

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont indiqués en monothérapie pour:

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

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération immédiate dans le traitement de la manie bipolaire a été établie lors de deux essais cliniques de 12 semaines, menés chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine à libération immédiate administré à long terme ou en prophylaxie dans le traitement de la manie bipolaire n'ont pas été évaluées.

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération immédiate dans le traitement de la dépression bipolaire a été établie lors de quatre essais cliniques de 8 semaines, menés chez des patients atteints d'un trouble bipolaire I ou II (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

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

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les comprimés de Bio-QUETIAPINE ne sont pas indiqués chez les patients âgés atteints de démence (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1 Populations particulières](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou 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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

- **Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence.**
- **Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités 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 [7.1.4 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, veuillez consulter la section [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique - Considérations posologiques chez les populations particulières](#).

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

#### Schizophrénie

La dose de départ habituelle de quétiapine est de 25 mg, 2 f.p.j.; elle est ensuite graduellement augmentée quotidiennement par paliers de 25 ou de 50 mg, 2 f.p.j. (selon la tolérance du patient), jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 300 mg/jour, administrée en deux prises, en l'espace de quatre à sept jours.

D'autres ajustements posologiques pourront s'avérer nécessaires, selon la tolérance et la réponse clinique du patient. Les ajustements posologiques doivent normalement se faire à des

intervalles d'au moins deux jours, puisqu'il faut un à deux jours pour que les comprimés de Bio-QUETIAPINE atteignent l'état d'équilibre chez un patient type. Lorsque des ajustements sont nécessaires, il est recommandé d'augmenter ou de réduire la dose par paliers de 25 ou de 50 mg, 2 f.p.j.

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

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

### Trouble bipolaire

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

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

Les ajustements posologiques doivent être effectués selon la tolérance et de la réponse clinique du patient.

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

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

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

Les patients du groupe à posologie fixe de 300 mg ont pris 300 mg/jour de fumarate de quétiapine à libération immédiate à compter du jour 4. Dans les essais cliniques qui comptaient un groupe à posologie fixe de 600 mg, la dose de fumarate de quétiapine à libération immédiate a été ajustée à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg à partir du jour 8, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. L'efficacité antidépressive a été démontrée à des doses de

fumarate de quétiapine à libération immédiate de 300 mg/jour et de 600 mg/jour, cependant aucun bienfait additionnel durant le traitement de courte durée n'a été observé chez les patients qui prenaient 600 mg/jour. En conséquence, la dose cible habituelle recommandée est de 300 mg/jour.

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

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être administrés une fois par jour, au coucher.

### **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 de fumarate de quétiapine à libération immédiate chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir [7.1 Populations particulières](#)).

**Personnes âgées :** Lors des essais cliniques, 38 patients de 65 ans et plus atteints de schizophrénie ou de maladies apparentées ont été traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate (voir [7.1 Populations particulières](#)). Étant donné le nombre limité de données sur l'utilisation de ce produit chez les patients âgés ainsi que l'incidence accrue de maladies intercurrentes et de traitements concomitants, le fumarate de quétiapine à libération immédiate doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La clairance plasmatique moyenne du fumarate de quétiapine à libération immédiate a été réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés comparativement à celle notée chez les patients plus jeunes. Il est donc possible qu'il faille adapter plus lentement la posologie et établir une dose cible quotidienne inférieure à celle administrée aux patients plus jeunes.

**Insuffisance hépatique :** La quétiapine est largement métabolisée par le foie (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Par conséquent, les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, en particulier lors de la période d'ajustement posologique initiale. Chez ces patients, il faut administrer une dose initiale de 25 mg/jour, puis l'augmenter par des paliers de 25 ou de 50 mg/jour jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace, selon la tolérance et la réponse clinique du patient. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique de modérée à grave, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible sur les diverses doses de fumarate de quétiapine à libération immédiate. Toutefois, si un traitement par les comprimés de Bio-QUETIAPINE est jugé nécessaire par le médecin, le médicament doit être administré avec extrême prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatiques, biliaires et pancréatiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

**Insuffisance rénale :** En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence est recommandée



(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénaux](#)).

#### 4.4 Administration

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être administrés par voie orale seulement.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent être administrés avec ou sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

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

#### Expérience

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

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

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

Les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent être davantage exposés aux effets d'une surdose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension et syncope](#)).

#### Symptômes

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

### Traitement

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

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

Il faut assurer une surveillance et une supervision médicales étroites jusqu'au rétablissement du patient.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés à libération immédiate / 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg	Le comprimé contient les excipients suivants: amidon de sodium de type glycolate A, cellulose microcristalline, diphosphate de calcium basique dihydraté, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et povidone.  L'enrobage du comprimé contient : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge (comprimés à 25 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg, à 100 mg et à 150 mg) et polyéthylène glycol 400 (macrogol 400).

## **Formes pharmaceutiques et conditionnement**

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont présentés en comprimés pelliculés contenant du fumarate de quétiapine équivalent à 25 mg, 100 mg, 150mg, 200 mg ou 300 mg de quétiapine en base libre.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE 25 mg sont de couleur rose, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés

« 25 » sur un côté et rien de l'autre côté. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE 100 mg sont de couleur jaune, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés « 100 » sur un côté et rien de l'autre côté. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE 150 mg sont de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés « 150 » sur un côté et rien de l'autre côté. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE 200 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés « 200 » sur un côté et rien de l'autre. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE 300 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, gravés « 300 » sur un côté et rien de l'autre. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Régulation de la température corporelle :** Les antipsychotiques (y compris le fumarate de quétiapine à libération immédiate) ont été associés à une perturbation de la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle centrale. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit les comprimés de Bio-QUETIAPINE à des patients pouvant être exposés à des situations qui peuvent entraîner une élévation de la température corporelle centrale, telles que l'activité physique vigoureuse, l'exposition à une chaleur extrême, la prise concomitante de médicaments exerçant un effet anticholinergique ou la déshydratation (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des 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 fumarate de quétiapine à libération immédiate (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, tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées, la diarrhée, les vomissements, les étourdissements et l'irritabilité ont été signalés après l'arrêt brusque de la prise d'antipsychotiques, y compris de la quétiapine. Un retrait graduel du médicament sur une période d'au moins une à deux semaines est recommandé. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#) pour connaître les données sur les animaux.

### **Appareil cardiovasculaire**

**Hypotension et syncope :** Comme les autres médicaments exerçant un fort pouvoir de blocage des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, la quétiapine peut provoquer de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et parfois une syncope, particulièrement pendant la période initiale d'ajustement posologique. Ces troubles peuvent provoquer des chutes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des cas de syncope ont été observés chez 1 % (35/4083) des patients traités par fumarate de quétiapine à libération immédiate, contre 0,3 % (3/1006) des patients sous placebo et 0,4 % (2/527) des patients sous agents de comparaison actifs. Le risque d'hypotension et de syncope peut être réduit en adaptant la posologie de façon plus graduelle jusqu'à l'atteinte de la dose cible (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (p. ex., antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, d'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.

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

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

**Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides** : Lors d'essais cliniques, des cas très fréquents ( $\geq 10\%$ ) d'augmentations des taux sériques de triglycérides ( $\geq 2,258$  mmol/L à 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 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les changements lipidiques doivent être pris en charge selon les besoins cliniques.

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

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

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

Lors d'essais cliniques portant sur la quétiapine, on a observé des hausses de la glycémie, de l'hyperglycémie ainsi que quelques cas de diabète ont été signalés (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

L'établissement du lien entre l'administration d'un antipsychotique atypique et les troubles de la glycémie est complexe en raison de la possibilité d'un risque plus élevé 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, le lien entre l'administration d'un antipsychotique atypique et les effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, les études épidémiologiques laissent croire qu'il y aurait un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie apparaissant au cours du traitement, chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il n'y a pas d'estimations précises du risque d'effets indésirables liés 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, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse, chez les patients recevant un antipsychotique atypique. 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 à l'arrêt de l'administration d'un antipsychotique atypique; toutefois, certains patients ont dû continuer de suivre un traitement antidiabétique malgré l'abandon du traitement avec le médicament soupçonné. Lorsque le traitement est instauré chez des patients atteints de diabète, il faut faire un suivi régulier de la glycémie afin de déceler tout déséquilibre glycémique.

**Gain pondéral :** Lors d'essais cliniques contrôlés (d'une durée allant jusqu'à six semaines) menés chez des patients schizophrènes, la prise de poids moyenne a été d'environ 2,3 kg contre 0,1 kg chez les patients recevant un placebo (n = 427). Lors des essais de prolongation, ouverts, portant sur l'administration en monothérapie de fumarate de quétiapine à libération immédiate, le gain pondéral moyen était de 1,58 kg (n = 170) après 9 à 13 semaines. Après 53 à 78 semaines de traitement, le gain pondéral moyen était de 1,98 kg (n = 137). Ces données proviennent d'essais ouverts et non contrôlés; la pertinence de ces observations pour la pratique clinique est inconnue. Le changement pondéral en fonction du temps ne semble pas dépendre de la dose de quétiapine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

poids moyenne de 0,1 kg chez les patients sous placebo. Chez les patients qui ont mené à terme le traitement d'une durée de 12 semaines, le gain pondéral moyen associé à la prise du fumarate de quétiapine à libération immédiate a été de 2,8 kg.

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

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

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

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

Les manifestations possibles associées aux taux élevés de prolactine sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie. Lorsqu'elle est associée à l'hypogonadisme, l'hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse,

tant chez les femmes que chez les hommes.

Lors d'un essai clinique où de nombreuses doses fixes ont été administrées à des patients schizophrènes, il n'y avait aucune différence à la fin de l'étude entre les taux de prolactine des patients sous placebo et ceux des patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate, sur toute la gamme de doses recommandées.

**Hypothyroïdie** : Les essais cliniques sur le traitement de la schizophrénie ont montré que le fumarate de quétiapine à libération immédiate est associé à une baisse, liée à la dose du taux de thyroxine libre et totale (T<sub>4</sub>). Le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une baisse moyenne de 20 % du taux de T<sub>4</sub> (libre et totale). Quarante-deux pour cent des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate ont présenté une baisse d'au moins 30 % du taux de T<sub>4</sub> totale et 7 %, une baisse d'au moins 50 %. La baisse 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 baisses 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 (thyrotropine) 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 (résultats regroupés des essais menés chez des patients schizophrènes et des patients atteints de manie bipolaire) ont présenté des élévations persistantes de TSH et 0,25 % des patients ont suivi une hormonothérapie thyroïdienne substitutive (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Appareil digestif**

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

**Dysphagie et pneumonie d'aspiration** : Des cas de dysphagie et d'aspiration ont été signalés lors de la prise de quétiapine. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie avec la pneumonie d'aspiration, 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.

### **Appareil génito-urinaire**

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

### **Système sanguin et lymphatique**

**Leucopénie, neutropénie et agranulocytose** : Les données tirées des essais cliniques et de l'utilisation du produit après sa commercialisation font état de manifestations de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose (neutropénie grave s'accompagnant d'une infection) pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris de la quétiapine. Il est recommandé de procéder à une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement par les comprimés de Bio-QUETIAPINE et régulièrement 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 que 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 [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#) 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 des comprimés de Bio-QUETIAPINE au premier signe d'un déclin de la numération leucocytaire en l'absence d'autres facteurs causals. Les patients atteints de neutropénie doivent être surveillés de près pour évaluer la présence de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection et être traités rapidement le cas échéant. Il faut cesser le traitement par les comprimés de Bio-QUETIAPINE chez les patients atteints de neutropénie grave (numération absolue des neutrophiles  $< 1 \times 10^9/L$ ) et surveiller leur numération leucocytaire jusqu'au rétablissement de celle-ci (voir [8.4 Résultats 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 la quétiapine. Lorsqu'on prescrit les comprimés de Bio-QUETIAPINE, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

### **Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques**

**Insuffisance hépatique** : Une diminution de la clairance du fumarate de quétiapine à libération immédiate en présence d'insuffisance hépatique légère a été observée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#)). En cas d'insuffisance hépatique légère, il faut commencer le traitement par une dose de 25 mg/jour. Ensuite, la dose peut être augmentée par paliers de 25 ou de 50 mg/jour jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. Chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible, quelle que soit la dose de fumarate de quétiapine à libération immédiate. Toutefois, si le médecin juge qu'un traitement par les comprimés de quétiapine est nécessaire, le médicament doit être administré avec grande prudence en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Élévations des transaminases** : Au cours des essais cliniques menés avant la commercialisation du produit, le traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une élévation des taux de transaminases hépatiques, plus particulièrement de l'ALT. Selon la base de données des essais cliniques sur le fumarate de quétiapine à libération immédiate, menés chez 1892 patients schizophrènes dont les taux de départ d'ALT étaient  $< 60$  UI/L, 5,3 % (101/1892) des patients ont présenté, au cours du traitement, des taux d'ALT  $> 120$  UI/L, 1,5 % (29/1892), des taux  $> 200$  UI/L et 0,2 % (3/1892), des taux  $> 400$  UI/L. Aucun patient n'a présenté des taux  $> 800$  UI/L. Aucun des patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate présentant des taux élevés de transaminases n'a manifesté de symptômes cliniques associés à l'insuffisance hépatique. La plupart des élévations des taux de transaminases ont été observées au cours des deux premiers mois de traitement. Dans la plupart des cas, ces

élevations ont été transitoires (80 %) malgré le maintien du traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Sur les 101 patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate ayant présenté des taux enzymatiques > 120 UI/L, 40 ont abandonné le traitement alors que leur taux d'ALT était toujours élevé. Chez 114 patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate dont le taux de départ d'ALT était > 90 UI/L, un seulement a présenté une élévation à > 400 UI/L.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsque la quétiapine est administrée à des patients présentant des troubles hépatiques préexistants, à ceux qui prennent des médicaments associés à l'hépatotoxicité ou en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'insuffisance hépatique au cours du traitement.

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont également été signalés très rarement 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 présentant une fonction hépatique anormale connue ou soupçonnée avant l'amorce du traitement par la quétiapine, il est recommandé d'effectuer une évaluation clinique standard, incluant la mesure des taux de transaminases. La réévaluation clinique des taux de transaminases à intervalles réguliers est recommandée chez ces patients, de même que chez ceux qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs de l'apparition d'un trouble hépatique pendant le traitement par la quétiapine (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

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

## **Appareil locomoteur**

**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.

## **Système Nerveux**

**Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)** : Le syndrome malin des neuroleptiques est caractérisé par un ensemble de symptômes, dont l'issue pourrait être fatale, et a été associé à la prise 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 élévation du taux de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (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, etc.) et des signes ou des symptômes extrapyramidaux non traités ou traités de façon inappropriée. Parmi les autres considérations importantes du diagnostic différentiel, citons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsque le traitement par un antipsychotique est envisagé chez un patient ayant présenté un SMN. Le patient doit alors être surveillé étroitement, puisque des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

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

Lors des essais contrôlés par placebo, portant sur l'administration de la quétiapine auprès de patients présentant de schizophrénie ou de manie bipolaire, l'incidence des SEP était comparable à celle observée sous placebo, et ce, pour toute la gamme posologique thérapeutique recommandée. Selon une hypothèse, les médicaments entraînant moins de SEP seraient associés à un risque moindre de DT. Cela permet de croire que le risque de DT serait moindre avec la quétiapine qu'avec les antipsychotiques standards, en présence de schizophrénie et de manie bipolaire. Lors d'essais de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la dépression bipolaire, l'incidence des SEP était plus élevée dans le groupe sous quétiapine que dans le groupe sous placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

À la lumière de ces observations, les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être prescrits de façon à réduire au minimum le risque de DT. 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 pouvant être moins délétères, ne sont pas accessibles ou appropriés. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé, la dose la plus faible et la durée la plus courte de traitement produisant une réponse clinique satisfaisante doivent être préconisées. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers.

En cas de signes et de symptômes de DT chez un patient recevant la quétiapine, il faut envisager de réduire la dose ou d'arrêter le traitement. Il est possible que certains patients doivent prendre les comprimés de Bio-QUETIAPINE, malgré la présence de ce syndrome. Les symptômes de DT peuvent s'aggraver ou même 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 recevant de la quétiapine ou un placebo (incidence de 0,4 % ou 3 crises par 100 années-patients dans le groupe sous quétiapine, contre 0,5 % ou 6,9 crises par 100 années-patients dans le groupe sous placebo). Cependant, comme dans le cas des autres antipsychotiques, la prudence est de mise 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 par fumarate de quétiapine à libération immédiate ou grâce à une réduction de la dose. Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être utilisés 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 des comprimés de Bio-QUETIAPINE ou à cesser graduellement le traitement pour envisager d'autres options thérapeutiques (voir [8.5 Effets indésirables observés 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 immédiate 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 immédiate 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE avec prudence aux patients qui présentent ou ont déjà présenté une rétention urinaire, qui ont des facteurs de risque de rétention urinaire (p. ex. hyperplasie bénigne de la prostate [HBP]), qui sont atteints d'affections prédisposant à une occlusion intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif - 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE avec prudence chez les patients qui reçoivent des agents à effet anticholinergique pouvant altérer la miction. Advenant des signes ou des symptômes de rétention urinaire, il faut songer à réduire la dose des comprimés de Bio-QUETIAPINE 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 l'un des effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les patients traités par la quétiapine, en particulier au cours de la période initiale d'adaptation posologique. La quétiapine pouvant avoir des effets sédatifs et altérer les habiletés motrices, il faut donc recommander aux patients d'être particulièrement prudents avant d'entreprendre des activités exigeant une grande vigilance comme conduire un véhicule ou utiliser des machines dangereuses, tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains de l'absence d'effets du traitement par les comprimés de Bio-QUETIAPINE à cet égard. La somnolence peut provoquer

des chutes.

## Fonction visuelle

**Cataractes :** L'apparition de cataractes a été observée en association avec le traitement par la quétiapine dans des essais prolongés menés chez des chiens recevant quatre fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Des modifications au niveau du cristallin ont également été observées chez les patients suivant un traitement de longue durée par le fumarate de quétiapine à libération immédiate, sans qu'il ait toutefois été possible d'établir un lien de causalité avec les comprimés de Bio-QUETIAPINE. La possibilité de modifications du cristallin lors de l'utilisation prolongée du fumarate de quétiapine à libération immédiate chez l'humain ne peut être exclue pour l'instant. Il est recommandé de mener des examens ophtalmologiques (p. ex., examen avec lampe à fente) avant ou peu après l'amorce du traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate, puis tous les 6 mois par la suite. Si des modifications cliniquement significatives du cristallin, associées aux comprimés de Bio-QUETIAPINE sont observées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

## Fonction mentale et psychique

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

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

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

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'administration de fumarate de quétiapine à libération immédiate en présence de dépression bipolaire, la fréquence d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires apparaissant durant le traitement, telle que mesurée par le *Columbia Analysis of Suicidal Behaviour*, a été de 1,5 % chez les patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 2 % chez ceux sous 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.

### **Fonction rénale**

À l'exception d'une étude portant sur une faible dose unique (subclinique) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)), les données sur l'emploi de fumarate de quétiapine à libération immédiate chez des insuffisants rénaux sont rares. Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent donc être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale certaine, en particulier au cours de la période d'ajustement posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Appareil cutané**

Des effets indésirables cutanés graves pouvant menacer le pronostic vital, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse bulleuse toxique 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 une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou 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 faut recommander aux patientes de prévenir leur médecin traitant si elles deviennent enceintes ou prévoient le devenir pendant le traitement par la quétiapine. L'innocuité et l'efficacité de la quétiapine pendant la grossesse n'ont pas été établies. À la suite de certaines grossesses pendant lesquelles la quétiapine avait été utilisée, des symptômes de sevrage néonataux ont été rapportés.

Par conséquent, les comprimés de quétiapine ne doivent être administrés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles.

### **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 de ne pas allaiter pendant le traitement par la quétiapine.



### 7.1.3 Enfants

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

Un gain pondéral a été observé chez les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Le gain pondéral peut être associé à des variations défavorables d'autres paramètres métaboliques (p. ex. métabolisme du glucose et des lipides), indépendamment de tout effet particulier d'un médicament. Un poids et un état métabolique anormaux durant l'enfance peuvent avoir des effets néfastes sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain pondéral associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ainsi que les effets indésirables observés sur les autres paramètres métaboliques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

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

Les données sur l'innocuité à long terme de la quétiapine, 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 immédiate, pendant le troisième trimestre de la grossesse, sont à risque de présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Ces complications étaient de gravité variable; dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, 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 atteints de schizophrénie ou de maladies connexes, et ayant reçu du fumarate de quétiapine à libération

immédiate dans le cadre d'essais cliniques était limité (n = 38). Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. De plus, la prudence est de mise lors de l'administration de quétiapine chez les patients âgés, cette population souffrant davantage de troubles associés au foie, aux reins, à l'appareil cardiovasculaire et au système nerveux central et recevant plus souvent des médicaments concomitants (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

**Mortalité globale :** Une méta-analyse portant sur 13 essais contrôlés utilisant divers antipsychotiques atypiques a révélé que les patients âgés atteints de démence qui sont traités par ce type d'agents présentent un taux de mortalité plus élevé que les patients sous placebo.

Lors de deux essais contrôlés par placebo où cette population de patients recevait la quétiapine par voie orale, une incidence de décès de 5,5 % a été observée chez les patients sous quétiapine, comparativement à une incidence de 3,2 % chez les patients sous placebo.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE ne sont pas indiqués chez les patients âgés atteints de démence.

**Effets indésirables cérébrovasculaires :** Un risque accru d'effets indésirables cérébrovasculaires a été observé dans la population de patients atteints de démence prenant 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. Un risque accru ne peut pas toutefois être exclu. Les comprimés de Bio-QUETIAPINE ne sont pas indiqués 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 d'aspiration et de la motilité œsophagienne. La pneumonie d'aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout en présence de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. La prudence est de mise lorsque la quétiapine est administrée ou un autre antipsychotique à des patients présentant un risque de pneumonie d'aspiration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables indiqués représente le pourcentage de personnes ayant manifesté, au moins à une occasion, un effet indésirable, apparu au cours du traitement,

s'inscrivant dans les catégories énumérées ci-dessous. Un effet indésirable était considéré comme un effet apparu au cours du traitement lorsqu'il se manifestait pour la première fois au cours du traitement ou qu'il s'aggravait pendant le traitement, après l'évaluation initiale.

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 les suivants : 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 au cours des essais cliniques**

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

### **Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement**

#### **Essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo**

**Schizophrénie** : Globalement, 3,9 % des patients recevant le fumarate de quétiapine à libération immédiate (n = 510) ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 2,9 % des patients recevant le placebo (n = 206). La somnolence, l'effet secondaire ayant le plus souvent contribué à l'abandon du traitement par la quétiapine, a entraîné le retrait de quatre patients du groupe sous quétiapine et d'aucun patient du groupe sous placebo. L'hypotension orthostatique, l'hypotension et/ou la tachycardie ont été responsables du retrait de 1,8 % des patients sous quétiapine contre 0,5 % des patients sous placebo.

#### **Trouble bipolaire :**

**Manie bipolaire** : La fréquence de l'arrêt du traitement survenue par des effets indésirables a été semblable chez les patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate (5,7 %) et ceux sous placebo (5,1 %).

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

effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate.

**Base de données des essais cliniques contrôlés de courte ou de longue durée, portant sur la schizophrénie :** Selon une base de données regroupant divers essais cliniques contrôlés, menés avant la commercialisation du produit chez 1710 patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate, 5 % des patients ont abandonné leur traitement en raison d'un effet indésirable. La somnolence, l'effet indésirable le plus courant, a contribué à elle seule à l'abandon du traitement par 24 patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate, et a été le seul effet indésirable à entraîner le retrait de plus de 1% des patients. Les complications cardiovasculaires (par ex., hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, étourdissements) ont provoqué 20 % de tous les abandons par les sujets sous quétiapine. Seize patients (0,9 %) recevant la quétiapine ont été retirés en raison d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques. Quatre sujets recevant la quétiapine ont été retirés à cause d'une leucopénie; deux d'entre eux ont présenté, au cours de l'essai, au moins une baisse significative sur le plan clinique des taux de polynucléaires neutrophiles. Deux autres patients recevant la quétiapine ont été retirés de l'essai en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soupçonné.

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

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

#### **Trouble bipolaire :**

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

*Dépression bipolaire :* Lors des essais portant sur le traitement de la dépression bipolaire, les effets indésirables suivants, apparus au cours du traitement, ont été fréquemment observés pendant le traitement aigu par le fumarate de quétiapine à libération immédiate (incidence d'au moins 5% et d'au moins 5% supérieure à celle observée avec le placebo) : sécheresse de la bouche, somnolence, sédation, étourdissements et constipation.

#### **Incidence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés par placebo**

Certaines parties de la discussion ci-dessous portant sur les critères d'évaluation objectifs ou numériques de l'innocuité sont fondées sur des études menées chez des patients schizophrènes

et ces évaluations n'ont pas été reprises dans les essais menés sur la manie associée au trouble bipolaire. Toutefois, cette information s'applique généralement à la manie bipolaire. Le tableau 1 présente l'incidence, arrondie au point de pourcentage le plus proche, des effets indésirables apparus pendant le traitement des épisodes aigus de schizophrénie (d'une durée allant jusqu'à 6 semaines) chez au moins 1 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate (doses de 150 mg/jour ou plus), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate que chez ceux sous placebo.

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

Appareil ou système et terme COSTART	Pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à	Placebo (n = 202)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	20	17
Douleurs abdominales	4	1
Dorsalgies	2	1
Fièvre	2	1
<b>Troubles neurologiques</b>		
Somnolence	18	11
Étourdissements	10	4
<b>Troubles digestifs</b>		
Constipation	9	5
Xérostomie	7	2
Dyspepsie	6	2
Élévation des taux de gamma-glutamyl-transférase	2	1
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypotension orthostatique	8	2
Tachycardie	7	5
Palpitations	1	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Élévation des taux d'ALT	7	2
Élévation des taux d'AST	4	1
Gain pondéral	2	0
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	1	0
<b>Peau et annexes cutanés</b>		
Éruption cutanée	4	3
<b>Troubles respiratoires</b>		
Rhinite	3	1
<b>Troubles lymphatiques et hématologiques</b>		

Appareil ou système et terme COSTART	Pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indésirables*	
	Fumarate de quétiapine à	Placebo (n = 202)
Leucopénie	2	0
<b>Organes des sens</b>		
Otalgie	1	0

\* Les sujets peuvent avoir présenté plus d'un effet indésirable.

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

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

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

Appareil ou système et terme MedDra préféré <sup>a</sup>	Pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indésirables*	
	Fumarate de quétiapine	Placebo (n = 602)
<b>Troubles digestifs</b>		
Sécheresse de la bouche	29	9
Constipation	8	3
Dyspepsie	4	3
Dysphagie	1	0
<b>Troubles cardiaques</b>		
Palpitations	3	1
Tachycardie	2	0
Hypotension orthostatique	2	1
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Augmentation de l'appétit	4	2
Gain pondéral	3	1
<b>Troubles de l'appareil locomoteur du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2	1
<b>Troubles respiratoires</b>		
Congestion nasale	3	1
Toux	2	1
<b>Organe des sens</b>		
Vision trouble	3	1

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

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

## Autres effets indésirables

**Gain pondéral** : Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement aigu, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral  $\geq 7$  % 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** : La somnolence peut se produire, habituellement pendant les deux premières semaines de traitement; elle disparaît généralement lors du maintien du traitement par la quétiapine.

**Signes vitaux :** Comme les autres antipsychotiques bloquant les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, la quétiapine pourrait induire l'hypotension orthostatique, associée fréquemment à des étourdissements, à la tachycardie et, chez certains patients, de manière peu fréquente, à une syncope, en particulier pendant la période initiale d'adaptation posologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil cardiovasculaire](#)). Lors des essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une incidence de 8 % chez les patients schizophrènes recevant le fumarate de quétiapine à libération immédiate comparativement à 2 % chez les patients schizophrènes sous placebo. Par rapport aux valeurs de départ, le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,9 battements par minute par rapport à 1,6 battement par minute chez les patients sous placebo.

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

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

**Œdème périphérique :** Comme dans le cas d'autres 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 sous quétiapine, bien que cet effet ait été noté plus souvent chez les patients âgés (plus de 65 ans).

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

**Modifications de l'ECG :** Les comparaisons entre groupes à partir des données combinées d'essais contrôlés par placebo n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre le fumarate de quétiapine à libération immédiate et le placebo relativement au nombre de patients présentant des modifications potentiellement importantes des paramètres de l'ECG, dont l'intervalle QT, l'intervalle QTc et l'intervalle PR. Toutefois, les pourcentages de patients schizophrènes répondant aux critères de la tachycardie ont été comparés dans quatre essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 3 à 6 semaines; cette comparaison a mis en évidence une incidence de 1 % (4/399) dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 0,6 % (1/156) dans le groupe sous placebo. Le fumarate de quétiapine à libération immédiate a été associé à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque,



évaluée par ECG, de 7 battements par minute comparativement à 1 battement par minute chez les patients sous placebo. Cette légère tendance à la tachycardie pourrait être liée à la capacité de la quétiapine de provoquer des modifications orthostatiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Lors des essais sur le traitement de la manie bipolaire, le pourcentage de patients répondant aux critères de tachycardie était de 0,5 % (1/192) dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate comparativement à 0 % (0/178) dans le groupe sous placebo. Lors des essais sur le traitement de la dépression bipolaire, le pourcentage de patients répondant aux critères de tachycardie lors du traitement de courte durée était de 0,06 % (1/1704) dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate comparativement à 0 % (0/598) dans le groupe sous placebo. Durant le traitement d'entretien, le pourcentage était de 0,4 % (1/278) comparativement à 0,4 % (0/284) pour le placebo.

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

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

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

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

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

Lors de deux essais cliniques contrôlés par placebo et portant sur l'administration de doses

variables de fumarate de quétiapine à libération immédiate dans le traitement de la manie bipolaire, aucune différence n'a été observée entre les groupes sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et sous placebo quant à l'incidence des SEP, selon les scores totaux de l'échelle de Simpson-Angus et l'échelle d'évaluation de l'akathisie de Barnes ni dans les rapports spontanés de SEP ou dans l'usage concomitant d'anticholinergiques pour traiter les SEP.

Lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence regroupée des effets indésirables liés aux SEP était comparable à celle observée dans le groupe sous placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8 % pour le placebo; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo). Lors des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo et portant sur la dépression bipolaire, la fréquence regroupée des effets indésirables liés aux SEP était de 8,9 % pour la quétiapine comparativement à 3,8 % pour le placebo. Cependant, la fréquence individuelle des effets indésirables liés aux SEP (p. ex., akathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire) était généralement faible et ne dépassait pas 4 %. Lors des essais prolongés sur la schizophrénie et le trouble bipolaire, la fréquence regroupée 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 - Système nerveux](#)).

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

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

**Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement) :** Les symptômes de sevrage aigus tels que l'insomnie, les nausées, les maux de tête, la diarrhée, les vomissements, les étourdissements et l'irritabilité ont été signalés après l'arrêt brusque du traitement par antipsychotiques, y compris le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Le sevrage graduel du médicament sur une période d'au moins une à deux semaines est recommandé. Ces symptômes disparaissent habituellement une semaine après l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités](#)).

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

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

Au cours des essais menés chez des patients schizophrènes, l'incidence des manifestations liées

au suicide chez les patients âgés de 18 à 24 ans a été de 1,4 % (3/212) sous quétiapine et de 1,6 % (1/62) sous placebo, tandis que chez les patients âgés de 25 ans et plus, l'incidence était de 0,8 % (13/1663) sous quétiapine et de 1,1 % (5/463) sous placebo.

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

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

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

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

**Constipation** : Il faut aviser les patients qu'ils risquent de présenter une constipation grave pendant leur traitement avec les comprimés de Bio-QUETIAPINE, et qu'ils doivent prévenir leur médecin en cas de survenue ou d'aggravation de la constipation, étant donné qu'ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

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

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

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

**Tableau 4 Effets indésirables chez les enfants et les adolescents**

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

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

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

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

<sup>d</sup> Valeurs dépassant le seuil cliniquement significatif (d'après les critères du National Institute of Health) ou élévations > 20 mm Hg de la tension artérielle systolique ou > 10 mm Hg de la tension artérielle diastolique à n'importe quel moment dans deux essais contrôlés par placebo portant sur le traitement (3-6 semaines) auprès d'enfants et d'adolescents.

### **Gain pondéral chez les enfants et les adolescents**

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

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

Dans l'essai ouvert mené chez des patients qui avaient participé aux deux essais susmentionnés,

63 % des patients (241/380) ont terminé 26 semaines de traitement par le fumarate de quétiapine 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, une augmentation d'au moins 0,5 écart-type par rapport à l'IMC initial a été utilisée comme mesure d'une variation cliniquement significative; 18,3 % des patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate répondaient à ce critère après 26 semaines de traitement.

Dans un essai contrôlé par placebo d'une durée de 8 semaines, mené auprès des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans) atteints de dépression bipolaire, le gain pondéral moyen a atteint 1,4 kg dans le groupe sous fumarate de quétiapine (à libération prolongée) et 0,6 kg dans le groupe sous placebo. Un gain pondéral  $\geq 7$  % a été constaté chez 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 lors de ces essais. Par ailleurs, selon la base de données cumulatives des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement aigu, 9,6 % des adultes traités par la quétiapine ont présenté un gain pondéral  $\geq 7$  % de leur poids initial comparativement à 3,8 % des patients prenant un placebo.

### **Symptômes extrapyramidaux chez les enfants et les adolescents**

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

Dans un essai de courte durée contrôlé par placebo, portant sur le traitement de la schizophrénie en monothérapie et mené chez des adolescents (de 13 à 17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux a été de 12,9 % sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et de 5,3 % sous placebo. Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables individuels (p. ex., akathisie, tremblements, trouble extrapyramidal, hypokinésie, agitation, hyperactivité psychomotrice, rigidité musculaire, dyskinésie) a été généralement faible et n'a pas dépassé 4,1 %, quel que soit le groupe de traitement. Dans un essai de courte durée contrôlé par placebo, portant sur le traitement de la manie bipolaire en monothérapie et mené chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux a atteint 3,6 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine à libération immédiate et 1,1 % dans le groupe sous placebo.

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

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

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

### **Hausse de la tension artérielle**

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

### **Manifestations liées au suicide**

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

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

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

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

**Crises convulsives :** Des cas peu fréquents de crises convulsives ont été signalés chez les patients sous quétiapine, bien que la fréquence de ces crises n'ait pas dépassé celle observée chez les patients sous placebo au cours d'études cliniques contrôlées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système nerveux](#)).

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

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

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

**Syndrome malin des neuroleptiques** : Comme dans le cas des autres antipsychotiques, de rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés chez les patients sous quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système nerveux](#)).

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

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

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

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

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

**Dyskinésie tardive** : Des cas peu fréquents de dyskinésie tardive ont été observés chez les patients à qui la quétiapine avait été administrée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

**Dysphagie** : Les cas de dysphagie sont peu fréquents chez les patients sous quétiapine. Lors des essais cliniques, une hausse du taux de dysphagie chez les patients sous quétiapine par rapport à ceux sous placebo n'a été observée que dans les cas de dépression bipolaire (voir [7 EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#) 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, des cas fréquents de leucopénie et/ou de neutropénie ont été observés chez les patients sous quétiapine. Dans le cadre des essais cliniques et de l'utilisation du produit après sa commercialisation, des manifestations de neutropénie grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ), de granulocytopénie et d'agranulocytose (neutropénie grave et infection) ont été rapportées pendant l'emploi d'antipsychotiques, y compris de la quétiapine (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 tous les essais. Les variations de la numération leucocytaire étaient définies comme étant  $\leq 3 \times 10^9$  cellules/L à n'importe quel moment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)). En se basant sur les variations (les variations de la numération des éosinophiles sont définies comme étant  $\geq 1 \times 10^9$  cellules/L à n'importe quel moment) entre les valeurs initiales normales et des valeurs pouvant être d'importance clinique obtenues à n'importe quel moment dans tous les essais, des cas fréquents d'éosinophilie ont été observés. Des cas de thrombocytopénie (diminution de la numération plaquettaire  $\leq 100 \times 10^9/L$  au moins à une occasion) ont été signalés peu fréquemment.

Dans tous les essais, y compris les essais de prolongation ouverts, une baisse de l'hémoglobine ( $\leq 130$  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 essais de courte durée contrôlés 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 des effets indésirables survenus pendant les essais cliniques qui ne sont pas liés au syndrome malin des neuroleptiques, des cas de hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase chez les patients sous quétiapine ont rarement été signalés.

**Hyperprolactinémie :** des cas fréquents d'augmentation des taux sériques de prolactine ont été rapportés ( $> 20$   $\mu\text{g/L}$  chez les hommes et  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  chez les femmes) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système endocrinien et métabolisme - Hyperprolactinémie](#)).

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



chez 0,2 % des patients sous placebo. Lors des essais cliniques menés avant que le protocole soit modifié pour interrompre le traitement chez les patients dont la numération de neutrophiles était passée à  $< 1 \times 10^9/L$  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 - Système sanguin et lymphatique](#)).

**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 la quétiapine a été administrée. 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 la quétiapine a été administrée. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatiques - biliaires et pancréatiques](#)).

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

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

T4 totale		T4 libre		T3 totale		T3 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 % (0/113)	0,2 % (11/5673)	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  $< 0,8$  fois la limite inférieure de la normale (pmol/L) et les variations de la TSH, comme étant  $> 5$  mUI/L, à n'importe quel moment.

Lors des essais de courte durée portant sur la monothérapie et contrôlés par placebo, la fréquence des variations réciproques de la  $T_3$  et de la TSH pouvant être d'importance clinique

était de 0 % pour la quétiapine et le placebo. Quant à l'incidence des variations de la T<sub>4</sub> et de la TSH, elle s'élevait à 0,1 % pour la quétiapine comparativement à 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<sub>4</sub> totale et de la T<sub>4</sub> libre a été maximale dans les 6 premières semaines du traitement par la quétiapine, sans autre réduction au cours du traitement de longue durée. Aucune modification cliniquement significative des taux de TSH avec le temps n'a été observée. Dans la quasi-totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a été associé à une inversion des effets sur la T<sub>4</sub> totale et la T<sub>4</sub> 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, Système endocrinien et métabolisme](#)).

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

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

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

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

**Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides :** Lors d'études cliniques, des cas très fréquents ( $\geq 10$  %) d'augmentations des taux sériques de triglycérides ( $\geq 2,258$  mmol/L à une occasion au moins) et de cholestérol total (surtout de cholestérol LDL) ( $\geq 6,2064$  mmol/L à une occasion au moins) et de baisses du cholestérol HDL ( $< 1,025$  mmol/L chez les hommes;  $< 1,282$  mmol/L chez les femmes, à n'importe quel moment) ont été notés au cours du traitement par la

quétiapine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES - Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides](#)). Les changements lipidiques doivent être pris en charge selon les besoins cliniques.

Lors d'un essai clinique d'une durée de 24 semaines, où l'on a mesuré directement (et non calculé) le taux de cholestérol LDL, une légère augmentation, imputable à l'augmentation du taux de cholestérol LDL, du taux moyen de cholestérol total chez les patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate a été observée. À la 24<sup>e</sup> semaine une augmentation statistiquement significative de 10 % du taux moyen de cholestérol LDL chez les patients sous fumarate de quétiapine à libération immédiate a été notée. Aucun changement significatif du rapport cholestérol total/cholestérol HDL n'a été observé pendant le traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. De plus, aucune augmentation significative du taux de triglycérides ni de baisse du taux de cholestérol HDL pendant le traitement n'a été notée (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 de quétiapine 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 signalés pendant un traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. La leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Les facteurs de risque de leucopénie et/ou de neutropénie comprennent notamment une faible leucocytose préexistante et des antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. 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 - Système sanguin et lymphatique](#)).

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

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

Des cas très rares de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un cas mortel, possiblement relié au traitement par le fumarate de quétiapine à libération immédiate. Le taux de cas rapportés d'anaphylaxie associée à la prise de

fumarate de quétiapine à libération immédiate, généralement accepté comme étant sous-estimé car les cas ne sont pas tous déclarés, n'excède pas les estimations du taux d'incidence de base. Dans la population en général, les estimations du taux d'incidence de base (toutes causes confondues) d'anaphylaxie grave et menaçante pour la vie varient entre 80 et 210 cas par million d'années-personnes, et le taux d'incidence d'anaphylaxie médicamenteuse est de 16 cas par million d'années-personnes. De plus, le taux d'anaphylaxie mortelle, toutes causes confondues, serait 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. En cas d'anaphylaxie lors d'un traitement par la quétiapine, il faut cesser le traitement immédiatement et administrer un autre médicament.

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

De rares cas de galactorrhée ont été signalés après la commercialisation du produit. Après la commercialisation du produit, des cas d'occlusion intestinale (iléus) ont été signalés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Appareil digestifs](#)).

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, la fréquence n'en ai pas connue (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 \(muscariniques\)](#)).

Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains étaient mortels, ont été signalés très rarement durant la période de post-commercialisation. 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 post-commercialisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et 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, Appareil cardiovasculaire](#)) et le syndrome d'antidiurèse inappropriée.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

Retard de la miction et rétention urinaire : La prudence est recommandée lorsque les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont prescrits 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** : Lors d'un essai clinique mené chez des sujets atteints de troubles psychotiques, le fumarate de quétiapine à libération immédiate a amplifié les effets de l'alcool sur les fonctions cognitives et motrices. Il faut donc éviter de prendre des boissons alcoolisées lors d'un traitement par la quétiapine.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effet des comprimés de Bio-QUETIAPINE sur d'autres médicaments

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

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

**Lithium** : Le fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une seule dose de lithium administré en concomitance.

**Antipyrine** : Le fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas entraîné l'induction des systèmes enzymatiques hépatiques intervenant dans le métabolisme de l'antipyrine.

**Lorazépam** : Le fumarate de quétiapine à libération immédiate n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose de lorazépam.

**Divalproex** : L'administration concomitante du 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 (C<sub>max</sub>) moyenne de l'acide valproïque total (administré sous forme de divalproex). Ces changements n'ont eu aucune répercussion clinique.

### **Effet des autres médicaments sur le fumarate de quétiapine à libération immédiate**

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

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

Il faudra peut-être réduire la dose de fumarate de quétiapine à libération immédiate si le traitement par la phénytoïne la carbamazépine ou d'autres agents inducteurs des enzymes hépatiques a été mis fin, et qu'un traitement par agent sans effet inducteur a été remplacé (p. ex., le valproate sodique).

**Inhibiteurs du CYP 3A4** : Le CYP 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine faisant intervenir le cytochrome P450 (CYP). Ainsi, l'administration concomitante d'agents inhibant le CYP 3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le

diltiazem, le vérapamil ou la néfazodone) pourrait augmenter la concentration de quétiapine. Lors d'un essai portant sur l'administration de doses multiples à des volontaires en bonne santé et visant à évaluer la pharmacocinétique de la quétiapine administrée par voie orale avant et pendant le traitement par le kétoconazole, l'administration concomitante des deux agents a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> moyenne et de l'ASC de la quétiapine de 235 % et de 522 %, respectivement, accompagnée d'une diminution correspondante de la clairance orale moyenne de 84 %. La demi-vie moyenne de la quétiapine est passée de 2,6 à 6,8 heures, mais le t<sub>max</sub> moyen n'a pas changé. En raison du risque d'interaction similaire en milieu clinique, la dose des comprimés de Bio-QUETIAPINE doit être réduite lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4 (comme les antifongiques de type azolé, les antibiotiques de type macrolide et les inhibiteurs de la protéase). La prudence est de mise chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Il faut sopeser les risques et les bienfaits 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** : Lors d'un essai clinique examinant les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de quétiapine à libération immédiate suivant l'administration concomitante de cimétidine, un inhibiteur enzymatique non spécifique du cytochrome P450, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée.

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

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent être administrés avec ou sans aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des cas de résultats faussement positifs ont été signalés lors d'épreuves immunoenzymatiques pour dépister la présence de méthadone et d'antidépresseurs tricycliques chez des patients ayant pris de la quétiapine. Il est recommandé 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 immédiate, un dérivé de la dibenzothiazépine, est un antipsychotique. La quétiapine et son métabolite plasmatique actif, la norquétiapine, interagissent avec une vaste gamme de récepteurs de neurotransmetteurs. L'importance de la contribution de la norquétiapine à l'activité pharmacologique du fumarate de quétiapine à libération immédiate est ignorée.

### 10.2 Pharmacodynamie

**Quétiapine:** La quétiapine est dotée d'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) associées à la quétiapine comparativement aux antipsychotiques standards. La quétiapine possède également une grande 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 notable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et pour 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 quétiapine.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine diffère des antipsychotiques typiques et présente un profil atypique. La quétiapine ne produit pas une hypersensibilité aux récepteurs de la dopamine D<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** : De façon similaire à 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, tout comme la quétiapine, la norquétiapine possède une grande affinité pour les récepteurs histaminergiques et les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, mais son affinité pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques est plus faible. Contrairement à la quétiapine, la norquétiapine affiche une affinité élevée pour le NET et une affinité modérée à élevée pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ces effets anticholinergiques peuvent contribuer à l'apparition d'effets indésirables médicamenteux lorsque la quétiapine est employée aux doses thérapeutiques recommandées, en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en dose excessive. Voir [Effets anticholinergiques \(muscariniques\)](#).

L'inhibition du NET par la norquétiapine et son effet agoniste partiel aux récepteurs 5HT<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 l'intervalle posologique. La cinétique de la quétiapine est similaire chez l'homme et la femme ainsi que chez les fumeurs et les non-fumeurs.

**Absorption** : Après l'administration par voie orale, la quétiapine est bien absorbée. Lors d'études menées avec le médicament radiomarqué, une fraction d'environ 73 % de la radioactivité totale est récupérée dans l'urine et une fraction de 21 %, dans les fèces, sur une période d'une semaine. La biodisponibilité de la quétiapine n'est que légèrement altérée par l'ingestion d'aliments, les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC augmentant de 25 % et de 15 %, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de quétiapine surviennent habituellement moins de 2 heures après l'administration par voie orale. Les concentrations molaires maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, équivalent à 35 % de celles observées pour la quétiapine.

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

**Métabolisme** : La quétiapine subit un important métabolisme hépatique, 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, des concentrations plasmatiques plus élevées sont attendues chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique. Par conséquent, il peut être nécessaire d'adapter

la posologie chez ces patients.

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

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

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

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) ont fait l'objet d'essais *in vitro* et d'essais *in vivo* chez des modèles animaux dans le but de déterminer leur affinité pour les récepteurs 5HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Les principaux métabolites, le sulfoxyde et le métabolite acide mère, sont pharmacologiquement inactifs dans le plasma. Les métabolites 7-hydroxy et 7-hydroxy-N-désalkylé sont pharmacologiquement actifs et leur liaison aux protéines *in vitro* est comparable ou supérieure à celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques maximales pour ces métabolites représentent seulement 5 % et 2 % environ de la concentration à l'état d'équilibre de la quétiapine, respectivement.

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

#### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées est d'environ de 30 à 50 % de celle observée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans (voir [7.1 Populations particulières](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Chez huit sujets cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère, l'administration d'une seule dose (subclinique) de 25 mg de fumarate de quétiapine à libération immédiate, par voie orale, a augmenté de 40 % l'ASC et la C<sub>max</sub> de la quétiapine. La clairance du médicament a diminué de 25 % alors que sa t<sub>1/2</sub> a augmenté de presque 45 %. Il faut donc faire preuve de prudence quand les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont administrés à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période initiale d'adaptation posologique. Aucune donnée

pharmacocinétique n'est disponible sur une dose en particulier de fumarate de quétiapine à libération immédiate pour les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction hépatique, biliaires et pancréatiques](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale** : Lors de l'administration d'une seule faible dose (subclinique), 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 sont demeurées dans les limites observées chez les sujets sains (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénaux](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE doivent être conservés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRE DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

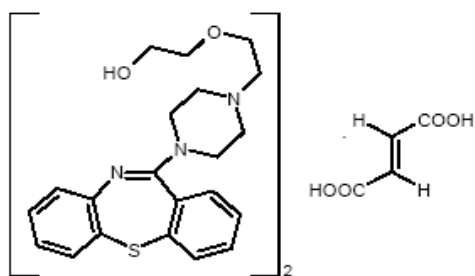
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fumarate de quétiapine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{42}H_{50}O_4N_6S_2 \cdot C_4H_4O_4$ ; 883,1 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

*Description* : Le fumarate de quétiapine à libération immédiate est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est soluble dans le diméthylformamide et l'acide acétique glacial, peu soluble 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 - 174 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Schizophrénie

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération immédiate dans le traitement à court terme de la schizophrénie a été mise en évidence lors de trois essais contrôlés de courte durée (six semaines), menés chez des patients hospitalisés répondant aux critères diagnostiques de la schizophrénie établis par le DSM-III-R. Les résultats des essais sont les suivants:

#### 14.2 Résultats des études :

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

Les essais cliniques ont démontré en outre que fumarate de quétiapine à libération immédiate est efficace en administration biquotidienne, bien que la quétiapine ait une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Cette observation est confirmée par les données d'une étude faisant appel à la tomographie par émission

de positons qui ont révélé que pour la quétiapine, l'occupation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub> était maintenue pendant jusqu'à 12 heures. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

## **Trouble bipolaire**

### **Manie bipolaire**

L'efficacité du fumarate de quétiapine à libération immédiate dans le traitement des épisodes maniaques a été établie lors de deux essais contrôlés par placebo, d'une durée de 12 semaines, au cours desquels le médicament a été administré en monothérapie à des patients répondant aux critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I, selon le DSM-IV. Les patients inscrits à ces essais pouvaient présenter ou non des symptômes psychotiques; toutefois, ceux qui manifestaient des épisodes à cycles rapides et des épisodes mixtes ont été exclus. Chaque groupe de chaque essai comprenait de 95 à 107 patients.

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

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

### **Dépression bipolaire**

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

Le paramètre d'évaluation principal était la variation du score total à l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) à la semaine 8, par rapport au score initial.

**Résultats de l'étude :** Dans les quatre essais, fumarate de quétiapine à libération immédiate à 300 mg/jour et à 600 mg/jour a réduit les symptômes dépressifs de façon statistiquement significative par rapport au placebo. L'effet antidépressif de fumarate de quétiapine à libération immédiate était statistiquement significatif à la semaine 1 (dans trois essais), à la semaine 2

(dans les quatre essais) et cet effet s'est maintenu durant les 8 semaines qu'a duré le traitement.

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

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

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Résumé des études établissant la bioéquivalence des comprimés de Bio-QUETIAPINE 25 mg à Seroquel® comprimés (Produit de Référence)

L'étude 340-09, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, randomisée, équilibrée, à deux séquences, à dose orale unique, est une étude de bioéquivalence croisée de 1 x 25 mg comprimés de Bio-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine, Biomed Pharma) et SEROQUEL® comprimés (fumarate de quétiapine à libération immédiate, AstraZeneca Canada Inc.) menée avec des adultes en bonne santé, de sexe masculin dans des conditions à jeûn. Les données de 22 patients qui ont terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

**TABLEAU DE SYNTHÈSE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ**

Quétiapine (1 x 25 mg comprimés) Selon les valeurs mesurées <b>Teneur non corrigée</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h.ng/mL)	495,566 529,434 (37,1%)	479,442 511,403 (36,7%)	103,4	97,22-109,89%
ASC <sub>I</sub> (h.ng/mL)	507,383 542,074 (37,3%)	489,523 521,987 (36,9%)	103,6	97,67-109,99%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	108,651 115,005 (35,2%)	111,296 119,855 (40,8%)	97,6	89,54-106,44%
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,75 (0,5-4)	0,75 (0,5-4)		

Quétiapine (1 x 25 mg comprimés) Selon les valeurs mesurées <b>Teneur non corrigée</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
t <sub>1/2</sub> € (h)	6,672 (19,8%)	6,691 (14,3%)		

\* Comprimés de Bio-QUETIAPINE à 25 mg (Biomed Pharma)

† Comprimé de Seroquel® à 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

### Toxicologie générale

**Thyroïde** : Des études d'une durée de quatre semaines ou plus, portant sur la toxicité de la quétiapine chez le rat, et une étude de deux ans sur l'action cancérogène de la quétiapine chez la souris ont montré que la quétiapine provoquait une augmentation, liée à la dose, du dépôt pigmentaire dans la glande thyroïde. Les doses administrées étaient de 10 à 250 mg/kg chez les rats et de 75 à 750 mg/kg chez les souris, ce qui représente, respectivement, de 0,1 à 3 et de 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 repéré en compagnie de la quétiapine dans les cellules folliculaires de l'épithélium thyroïdien. Les effets fonctionnels et la pertinence de cette observation chez l'humain sont ignorés.

**Cataractes** : Chez des chiens recevant la quétiapine pendant 6 ou 12 mois, mais pas chez ceux traités pendant seulement un mois, des cataractes nucléaires sont apparues à la jonction des sutures postérieures dans le cortex externe du cristallin, à une dose de 100 mg/kg, soit 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>. Ce phénomène pourrait être dû 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 taux de cholestérol plasmatique et les cataractes observées chez les chiens. Chez ces espèces,



l'apparition du delta -8-cholestanol dans le plasma concorde avec l'inhibition d'une étape tardive dans la biosynthèse du cholestérol. Lors d'une étude spéciale portant sur des chiennes traitées par la quétiapine, une réduction de 25 % de la teneur en cholestérol du cortex externe du cristallin a été observée. Des cataractes d'origine médicamenteuse n'ont été notées chez aucune autre espèce, mais lors d'une étude d'une durée d'un an menée chez des singes, des striations de la surface antérieure du cristallin chez 2 femelles sur 7 ont été observées, 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. La dose de 250 mg/kg chez la souris et celle de 500 mg/kg chez le rat, administrées par voie orale, ont été les plus faibles doses entraînant le décès; chez les chiens, aucun animal n'est mort suivant l'administration par voie orale de la dose la plus élevée (750 mg/kg). Les doses parentérales non mortelles les plus élevées étaient de 100 mg/kg pour la souris et le rat.

**Toxicité subaiguë et toxicité chronique :** Lors d'études portant sur l'administration de plusieurs doses à des rats, à des chiens et à des singes (voir le tableau 6 pour connaître les détails de chaque étude), les effets prévus d'un antipsychotique sur le système nerveux central ont été observés avec la quétiapine (p. ex., sédation aux doses plus faibles et tremblements, convulsions ou prostration aux doses plus élevées).

L'hyperprolactinémie, induite par l'activité antagoniste de la quétiapine ou de l'un de ses métabolites sur le récepteur de la dopamine D<sub>2</sub>, a varié en intensité d'une espèce à l'autre, mais a été la plus marquée chez le rat. Ce phénomène a entraîné divers effets, notamment l'hyperplasie mammaire, une augmentation du poids de la glande pituitaire, une diminution du poids de l'utérus et une croissance accrue des femelles, qui ont été observés au cours d'une étude de 12 mois.

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

Une hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde 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'a pas été associée à aucun des effets morphologiques ou fonctionnels.

Des accélérations passagères de la fréquence cardiaque, sans répercussion sur la tension artérielle, ont été notées 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 notée chez les rongeurs ou encore chez les macaques recevant jusqu'à 225 mg/kg/jour de quétiapine. Lors des études cliniques menées chez l'humain, la surveillance n'a révélé aucune opacité cornéenne d'origine médicamenteuse.

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

### **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 d'une durée de deux ans sur le pouvoir cancérogène de la quétiapine, menées chez des rats et des souris (ainsi que des études d'observation chez les souris), sont présentés au tableau 7.

Lors d'une étude menée chez le rat (administration de 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), une incidence accrue des 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 a été constatée.

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

Les résultats des études sur la reproduction et la tératologie, menées chez des rats et des lapins ayant reçu la quétiapine, sont présentés au tableau 8.

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

La quétiapine n'a exercé aucun effet tératogène.

**Tableau 6 Principales études de toxicité portant sur plusieurs doses de quétiapine**

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

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/sexes	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Chien Beagle	Orale, comprimés	6 mois de traitement et 8 semaines de sevrage	3 ou 4	0 25 50 100	Sédation passagère et fréquence cardiaque accrue et transitoire pendant 8 semaines au plus. Baisse du gain pondéral reliée à la dose. À la dose de 100 mg/kg/jour, on a observé une baisse de 13 à 26 % du taux plasmatique de cholestérol, des sutures postérieures proéminentes en Y, une enflure de la pointe des fibres cristalliniennes, des cataractes chez 3 femelles sur 8, une crise épileptiforme chez un animal, des secousses musculaires chez 4 chiens sur 8. Aucun effet indésirable n'a été noté à la dose de 50 mg/kg/jour.
Chien Beagle	Orale, comprimés	12 mois de traitement et 8 semaines de sevrage	4	0 10 25 50 100	Sédation, myosis, démarche anormale et tremblements musculaires aux doses de 25 mg/kg/jour ou plus, surtout au cours des dix premières semaines. Cataractes chez les animaux recevant 100 mg/kg/jour. Variations lenticulaires histopathologiques chez 5 chiens sur 8 recevant 50 mg/kg/jour. À la dose de 100 mg/kg/jour, 13 chiens sur 14 ont présenté des modifications lenticulaires histologiques conformes aux observations ophtalmologiques. De fins granules bruns ont été décelés dans les cellules épithéliales des glandes lacrymales, à
Macaque de Buffon	Orale, gavage	13 mois	4	0, dose croissante pendant 4 semaines (une semaine à chaque palier), puis 43,5 pendant 52 semaines	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, trois fois par jour (une semaine à chaque palier).	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.

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/sex	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Macaque de Buffon	Orale, gavage	56 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage	4	0, dose croissante pendant 4 semaines, puis doses de 25, de 100 et de 225 mg/kg/jour, trois fois par 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 T3 réduits et légère hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à 100 et à 225 mg/kg/jour. Indices des globules rouges réduits et hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à 225 mg/kg/jour.

**Tableau 7 Études sur la cancérogénicité de la quétiapine (et étude d'observation chez les souris)**

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/sex	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Souris C57BL/10jfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	90 jours	25	0, 50, 100, 200, 300, 400	Baisses du poids corporel aux doses de 100 mg/kg ou plus. Atrophie des canalicules séminifères aggravée à partir de 100 mg/kg. Augmentation de volume des hépatocytes centro-lobulaires à 200 mg/kg et plus. À 50 mg/kg, le seul effet noté a été une augmentation du poids du foie chez les femelles.
Souris C57BL/10jfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	90 jours	15	0, 300-800, 400-1100 (Augmentation posologique maximale à la 6 <sup>e</sup> semaine)	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.

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe/sexes	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Souris C57BL/10JfCD/1/Alpk	Orale, dans les aliments	2 ans	100, 50, 50, 50, 50	0, 20, 75, 250, 750 (Augmentation posologique maximale à la 6 <sup>e</sup> semaine)	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/Crl:(WI)BR	Orale, gavage	2 ans	100 50 50 50 50	0 20 75 250	Incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires dans tous les groupes de femelles (incidence de 10 %, 26 %, 22 % et 32 % chez les femelles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/j respectivement). Incidence accrue d'adénomes folliculaires de la thyroïde chez les mâles uniquement, aux doses de 250 mg/kg/jour (incidence de 6 %, 6 %, 0 % et 32 % chez des mâles recevant 0, 20, 75 et 250 mg/kg/jour, respectivement). Réductions significatives des fibromes sous-cutanés, des adénomes des cellules parafolliculaires thyroïdiennes, des polypes du stroma utérin et des carcinomes de la cavité buccale.

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

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> / groupe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité du mâle	Orale	Mâles traités pendant 14 semaines au total	Génération F <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 pondéral et signes cliniques marqués, à toutes les doses de quétiapine. Baisse de la fertilité chez les mâles recevant 150 mg/kg/jour (intervalle précoïtal plus long avec la deuxième femelle). 2 <sup>e</sup> accouplement : Effets inversés sur la fertilité, aucune différence entre les animaux du groupe témoin et ceux du groupe recevant la quétiapine.
Rat Alpk:APfSD Segment I Fertilité de la femelle	Orale	9 mois Génération F <sub>0</sub> : traités jusqu'au 14 <sup>e</sup> jour précédant l'accouplement et jusqu'au 24 <sup>e</sup> jour du post-partum§ chez les animaux assignés à une	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 dans le groupe I) 25 M/groupe	0, 1, 10, 50 La dose de 50 mg/kg/jour a été réduite à 1 mg/kg/jour, du 17 <sup>e</sup> jour de la gestation† au 6 <sup>e</sup> jour du post-partum‡, pour éviter de perdre la portée (génération F <sub>1</sub> )	Inhibition du cycle œstral pendant le traitement, à la dose de 50 mg/kg/jour; chez les femelles, on a observé de fausses gestations ou une prolongation de la phase diœstrus, une prolongation de l'intervalle précoïtal et une baisse du nombre de grossesses. Légère baisse du gain pondéral pendant la gestation et l'allaitement chez les femelles recevant la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction de la génération F <sub>1</sub> .

Espèce/souche	Voie d'admin.	Durée de l'étude	N <sup>bre</sup> /groupe	Dose (mg/kg/jour)	Principales observations
Rat Alpk:APfSD Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du 6 <sup>e*</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 22 F 22 F 22 F 22 F		Baisse du gain pondéral et signes cliniques d'effets indésirables aux doses de 50 et de 200 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie des fœtus. Baisse du poids des fœtus à la dose de 200 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies particulières du squelette associées à une baisse du poids fœtal, à la dose de 200 g/kg/jour.
Rat Crj : Wistar Segment II Tératologie	Orale	21 jours; femelles traitées du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 13 F/groupe	0, 25, 50, 200	Signes cliniques d'effets indésirables à toutes les doses. Aucun effet sur la fonction reproductrice des mères ou le développement des fœtus, ni sur le comportement ou la fonction reproductrice des petits, à toutes les doses.
Lapin Dutch BeltedSegment II Tératologie	Orale	28 jours; femelles traitées du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation	Génération F <sub>0</sub> : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 25 50 100	Baisse du gain pondéral et signes cliniques d'effets indésirables à toutes les doses. Aucun effet sur la survie des fœtus. Réduction du poids fœtal à la dose de 100 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies particulières du squelette associées à une baisse du poids fœtal, à la dose de 100 mg/kg/jour.
Rat Alpk:APfSD Segment III Péri- et postnatal	Orale	44 jours; traités du 16 <sup>e</sup> jour de la gestation** au 21 <sup>e</sup> du post- partum§	Génération F <sub>0</sub> : 20 F 20 F 20 F 20 F	0 1 10 20	Baisse du gain pondéral pendant les deux premières semaines d'allaitement à la dose de 20 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie ou le développement des petits.

M = Mâle, F = Femelle

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

\*\* jour de l'accouplement = 1<sup>er</sup> jour de la gestation

† jour du frottis positif pour le sperme = 1<sup>er</sup> jour de la gestation

‡ jour de la parturition = 1<sup>er</sup> jour après la mise bas

§ jour de la mise bas = 1<sup>er</sup> jour du post-partum

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

- a. SEROQUEL® (comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate, 25 mg, 100 mg, 200 mg & 300 mg), Numéro de contrôle #254368, Monographie de Produit. AstraZeneca Canada Inc. (29 novembre 2021)



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr Bio-QUETIAPINE

#### Comprimés de quétiapine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Bio-QUETIAPINE** 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 **Bio-QUETIAPINE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont des agents qui appartiennent 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).
- Les comprimés de Bio-QUETIAPINE ne doivent pas être utilisés chez les personnes âgées atteintes de démence.

#### Pour quoi utilise-on Bio-QUETIAPINE?

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont utilisés pour traiter les symptômes de schizophrénie chez les adultes. 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.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE sont également utilisés 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.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE ne guériront pas votre maladie, mais ils pourront vous aider à prendre vos symptômes en charge et à vous sentir mieux.

### **Comment les comprimés de Bio-QUETIAPINE agissent-ils ?**

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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE agissent, mais il semble régler l'équilibre entre ces substances.

### **Quels sont les ingrédients de Bio-QUETIAPINE ?**

Ingrédient médicamenteux : fumarate de quétiapine

Ingrédients non-médicamentaux : amidon de sodium de type glycolate A, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, diphosphate de calcium basique dihydraté, hypromellose, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge (comprimés à 25 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 25 mg, à 100 mg et à 150 mg), polyéthylène glycol 400 (macrogol 400), stéarate de magnésium et povidone.

### **Les Comprimés de Bio-QUETIAPINE se présentent sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

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

### **N'utilisez pas Bio-QUETIAPINE si :**

- Vous êtes allergique au fumarate de quétiapine ou à l'un des ingrédients présente dans les comprimés (voir la liste des « ingrédients non médicamenteux »)

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir les comprimés de Bio-QUETIAPINE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE.
- 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 les Comprimés de Bio-QUETIAPINE 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 («dépresseurs» 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**

**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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE 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 des comprimés de Bio-QUETIAPINE 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE.

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

**Conduite de véhicules ou utilisation de machines :** Les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent causer de la somnolence. Après avoir pris les comprimés de Bio-QUETIAPINE, 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE est lié à ces problèmes.

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent 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 tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Bio-QUETIAPINE:**

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

- Inhibiteurs de la protéase, 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 :**

Les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE pour qu'il effectue des tests plus spécifiques.

### **Comment Bio-QUETIAPINE s'administre-t-il?**

- Ne modifiez **PAS** la dose des comprimés de Bio-QUETIAPINE et n'arrêtez pas de le prendre sans d'abord consulter votre professionnel de la santé même si vous vous sentez mieux
- les comprimés de Bio-QUETIAPINE peuvent être pris avec ou sans aliments.
- Essayez de prendre les comprimés de Bio-QUETIAPINE à la même heure chaque jour.

### **Dose habituelle**

#### *Schizophrénie*

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

#### *Manie bipolaire*

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

#### *Dépression bipolaire*

Le schéma posologique habituel est de 50 mg le jour 1, 100 mg le jour 2, 200 mg le jour 3, 300 mg le jour 4 et ainsi de suite, une fois par jour. Votre médecin pourrait augmenter votre dose à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg par jour à partir du jour 8 selon votre réponse et votre tolérance au traitement. La dose maximale est de 600 mg par jour.

Vous 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 les comprimés de Bio-QUETIAPINE et ne changez pas l'horaire de prise des comprimés sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous arrêtez brusquement de prendre les comprimés de Bio-QUETIAPINE, vous risquez d'éprouver des symptômes de sevrage comme de l'insomnie (incapacité de dormir), des nausées et des vomissements. Gardez 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 des comprimés de Bio-QUETIAPINE qui vous convient le mieux.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de comprimés de Bio-QUETIAPINE, 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 omise**

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

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-QUETIAPINE?**

Lorsque vous prenez les comprimés de Bio-QUETIAPINE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec 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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	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 » 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>			



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<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 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,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 inexpliquées, 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>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite cutanée)</b> : 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,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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

- Conserver les comprimés de Bio-QUETIAPINE à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'emballage. Si cette date est passée, ne prenez pas ce médicament.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre les comprimés de Bio-QUETIAPINE ou si vous remarquez que la date de péremption est dépassée, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

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

### Pour en savoir davantage au sujet de Bio-QUETIAPINE:

- 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 en contactant Biomed Pharma.

Le présent dépliant a été préparé par

Biomed Pharma

info@biomed-pharma.ca

+1 (888) 731-6703

Dernière révision : le 13 décembre 2023