

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Prpms-QUETIAPINE

Comprimés de fumarate de quétiapine à libération
immédiate, norme maison

25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg
de quétiapine (sous forme du fumarate de quétiapine)

Antipsychotique

PHARMASCIENCE INC.

6111 Royalmount Ave., Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision :

27 mai 2019

PMS Version 1

14 mars 2019

Numéro de contrôle : 227809

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 18 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 36 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 39 |
| SURDOSAGE..... | 41 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 43 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 45 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 45 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 47 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 47 |
| ESSAIS CLINIQUES | 48 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 51 |
| TOXICOLOGIE | 53 |
| RÉFÉRENCES | 62 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 64 |

Pr_{pms}-QUETIAPINE

Comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate, norme maison

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Orale | Comprimés à libération immédiate à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg | <p>Le comprimé contient les excipients suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, phosphate dicalcique, povidone, stéarate de magnésium.</p> <p>L'enrobage des comprimés contient : polyéthylène glycol, dioxyde de titane et hydroxypropylméthylcellulose. L'enrobage du comprimé de 25 mg contient également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune. L'enrobage des comprimés de 50 mg, 100 mg et 150 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. L'enrobage des comprimés de 200 mg et 300 mg contient également du talc.</p> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Schizophrénie

pms-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est indiqué pour le traitement des manifestations de la schizophrénie. L'efficacité antipsychotique de la quétiapine a été établie lors d'essais contrôlés de courte durée (6 semaines) auprès de patients hospitalisés (*voir* PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). L'efficacité à long terme de la quétiapine, c'est-à-dire au-delà de 6 semaines, n'a pas été systématiquement évaluée dans les essais contrôlés menés auprès de patients présentant des manifestations de schizophrénie.

Trouble bipolaire

pms-QUETIAPINE est indiqué en monothérapie pour :

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

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement de la manie bipolaire a été établie lors de deux essais cliniques de 12 semaines auprès de patients souffrant d'un trouble bipolaire (*voir* PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). L'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine administré pendant des périodes prolongées ou à titre prophylactique dans le traitement de la manie bipolaire n'ont pas été évaluées.

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

Personnes âgées (> 65 ans)

le fumarate de quétiapine n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes; et Cas particuliers).

Enfants (< 18 ans)

Comme l'innocuité et l'efficacité du fumarate de quétiapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans ce groupe d'âge (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

CONTRE-INDICATIONS

pms-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients (*voir* FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Emploi chez les patients âgés atteints de démence).

Généralités

Régulation de la température corporelle

Un dérèglement de la capacité de l'organisme à réduire la température centrale a été attribué aux antipsychotiques (y compris le fumarate de quétiapine à libération immédiate). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients pouvant être exposés à des situations qui contribuent à une élévation de la température centrale (p. ex., activité physique poussée, exposition à la chaleur extrême), qui prennent déjà des médicaments ayant une activité anticholinergique ou qui sont prédisposés à la déshydratation (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques ; Autres manifestations indésirables, Pyrexie).

Dépendance / tolérance

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

Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement)

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

Cancérogénèse et mutagénèse

Pour les données sur les animaux, *voir* PARTIE II : TOXICOLOGIE.

Troubles cardiovasculaires

Hypotension et syncope

Comme pour les autres médicaments dont l'activité de blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques est forte, la quétiapine peut provoquer de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements, et parfois une syncope, en particulier durant la période initiale d'ajustement posologique. Ces troubles peuvent provoquer des chutes (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

On a observé des cas de syncope chez 1 % (35/4083) des patients traités par du fumarate de quétiapine contre 0,3 % (3/1006) des patients sous placebo et 0,4 % (2/527) des patients sous agents de comparaison actifs. Il est possible de réduire le risque d'hypotension et de syncope par un ajustement posologique plus progressif en vue d'atteindre la dose cible (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le fumarate de quétiapine doit être administré avec

prudence aux patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (p. ex. antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), de maladies vasculaires cérébrales ou d'autres affections les prédisposant à l'hypotension (p. ex. déshydratation, hypovolémie et traitement par des antihypertenseurs) (*voir 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 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 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.

Troubles endocriniens et métaboliques

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

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

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

Des cas très fréquents ($\geq 10\%$) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ($\geq 2\,258$ mmol/L à au moins une occasion), de hausses du cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ($\geq 6,2064$ mmol/L à au moins une occasion), et de baisses du cholestérol HDL ($< 1\,025$ mmol/L chez les hommes; $< 1\,282$ mmol/L chez les femmes, à n'importe quel moment) ont été observés au cours du traitement par la quétiapine dans des essais cliniques (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Les changements lipidiques doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Dans des essais de courte durée contrôlés par placebo sur le traitement de la schizophrénie, les patients traités par le fumarate de quétiapine 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 qu'on a observé des baisses moyennes de ces taux chez les patients traités par placebo. Le taux de cholestérol LDL n'a pas été mesuré pendant ces essais.

Dans des essais de courte durée contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire, le taux moyen de cholestérol s'est abaissé de 0,7 % par rapport au départ et le taux moyen de triglycérides s'est accru de 12 % par rapport au départ chez les patients traités par le fumarate de quétiapine comparativement à des baisses de 1,8 % du taux moyen de cholestérol et à des hausses de 2 % du taux moyen de triglycérides chez les patients sous placebo.

Hyperglycémie

Comme avec les autres antipsychotiques, de rares cas ($\geq 0,01$ % - $< 0,1$ %) d'hyperglycémie et de diabète (y compris d'exacerbation d'un diabète préexistant, d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, dont des cas mortels), ont été rapportés pendant un traitement avec la quétiapine après sa commercialisation, parfois chez des patients sans antécédent signalé d'hyperglycémie (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Dans des études cliniques portant sur la quétiapine, des hausses de la glycémie, de l'hyperglycémie ainsi que des rapports occasionnels de diabète ont été signalés (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques).

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

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

Gain pondéral

Dans les essais cliniques contrôlés (jusqu'à 6 semaines) chez des patients schizophrènes, la prise de poids moyenne a été d'environ 2,3 kg contre 0,1 kg chez les patients recevant un placebo (n = 427). Dans des essais de prolongation, ouverts, au cours desquels le fumarate de quétiapine a été administré en monothérapie, le gain pondéral moyen était de 1,58 kg (n = 170) après 9 à 13 semaines. Après 53 à 78 semaines de traitement, le gain pondéral moyen était de 1,98 kg (n = 137). Ces données proviennent d'essais ouverts et non contrôlés; la pertinence de ces observations pour la pratique clinique est inconnue. Le changement pondéral en fonction du temps ne semble pas dépendre de la dose de quétiapine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

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

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

Selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu, un gain pondéral a été constaté (gain pondéral ≥ 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 EFFETS INDÉSIRABLES*). Le poids des patients doit être obtenu au début du traitement et périodiquement.

Hyperprolactinémie

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

Des augmentations du taux de prolactine ont été observées dans des essais de ce médicament sur des rats. Comme cela est souvent le cas avec des composés qui stimulent la libération de prolactine, l'administration de quétiapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez les rats. Compte tenu des différences physiologiques entre les rats et les humains sur le plan de la prolactine, la signification clinique de ces observations reste floue. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a mis en évidence une association

entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et la tumorigénèse mammaire. Les expérimentations de culture tissulaire indiquent cependant qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont liés à la prolactine *in vitro*, ce qui pourrait être un facteur d'importance si la prescription de ces médicaments est envisagée chez des patients présentant un cancer du sein antérieurement détecté.

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

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

Hypothyroïdie

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

Troubles digestifs

Effet antiémétique

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

Dysphagie et pneumonie d'aspiration

La dysphagie et l'aspiration ont été signalées avec la quétiapine. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie avec la pneumonie d'aspiration, la quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers ; et 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* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Les patients qui présentent une obstruction gastro-intestinale avérée ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale, sténoses) ou toute maladie ou état pathologique qui altère le transit intestinal (p. ex., iléus de n'importe quel type) peuvent également présenter un risque accru d'occlusion intestinale.

Troubles génito-urinaires

Priapisme

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

Troubles hématologiques

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

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

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

Les facteurs de risque possibles de leucopénie et de neutropénie comprennent une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients qui présentent ces facteurs, il faut procéder à des

mesures fréquentes de la formule sanguine complète au cours des premiers mois de traitement et arrêter l'administration de quétiapine 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 la quétiapine 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques et Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*).

Thromboembolie veineuse

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

Troubles hépatiques/pancréatiques

Insuffisance hépatique

On a observé une diminution de la clairance du fumarate de quétiapine en présence d'insuffisance hépatique légère (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers*). Dans les cas d'insuffisance hépatique légère, il faut entreprendre le traitement avec 25 mg/jour. Ensuite, on peut augmenter la dose par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à la dose efficace, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier du fumarate de quétiapine chez les patients qui présentent une insuffisance modérée ou grave. Toutefois, si un traitement par le fumarate de quétiapine est jugé nécessaire par le clinicien, le médicament doit être utilisé avec grande prudence dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers ; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Élévations des transaminases

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

était toujours élevé. Chez 114 patients traités par le fumarate de quétiapine ayant un taux d'ALT de départ > 90 UI/L, un seulement a connu une élévation à > 400 UI/L.

Dans les essais portant sur le traitement des troubles bipolaires, la proportion de patients présentant une élévation des transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale était de 1 % environ, chez les patients traités par le fumarate de quétiapine comme chez ceux qui avaient pris le placebo.

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

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

Chez les patients ayant une fonction hépatique anormale connue ou soupçonnée avant l'instauration du traitement par la quétiapine, il est recommandé de procéder à une évaluation clinique standard, en particulier de mesurer les taux de transaminases. La réévaluation clinique à intervalles réguliers des taux de transaminases est recommandée chez ces patients, de même que chez ceux qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'une maladie hépatique d'apparition récente pendant le traitement par la quétiapine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques*).

Pancréatite : Des cas de pancréatite ont été signalés dans les essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les rapports post-commercialisation, de nombreux patients présentaient des facteurs de risque connus pour être associés à la pancréatite, comme l'hypertriglycéridémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques*), les calculs biliaires et la consommation d'alcool. Par ailleurs, les cas n'étaient pas tous accompagnés de facteurs de confusion.

Troubles neurologiques

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

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

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

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

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

Dyskinésie tardive (DT) et symptômes extrapyramidaux (SEP)

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

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

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

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

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

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient prenant de la quétiapine, il faut envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement. Il se peut que certains patients doivent prendre le fumarate de quétiapine en dépit de ces symptômes de dyskinésie. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou apparaître après l'arrêt du traitement (*voir* 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 pour les patients traités par la quétiapine, contre 0,5 % ou 6,9 crises par 100 années-patients avec le placebo). Néanmoins, comme c'est aussi le cas pour les autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou présentant des affections associées à un seuil convulsif abaissé (*voir* 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 le fumarate de quétiapine ou grâce à une réduction de la dose. pms-QUETIAPINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil et/ou qui reçoivent également des agents entraînant une dépression du système nerveux central (SNC). Dans les cas graves ou persistants, il faut songer à réduire la dose de pms-QUETIAPINE ou à cesser graduellement le traitement pour envisager d'autres options thérapeutiques (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Effets anticholinergiques (muscariniques)

Retard de la miction et rétention urinaire

Après la commercialisation du produit, des cas de rétention urinaire ont été rapportés chez des patients traités par le fumarate de quétiapine avec ou sans de tels antécédents. Certains cas de rétention urinaire grave ont nécessité l'hospitalisation et un cathétérisme. pms-QUETIAPINE est doté de propriétés anticholinergiques. Lorsqu'il est employé seul aux doses thérapeutiques recommandées, en association avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en dose excessive, il peut se produire des effets indésirables médicamenteux comme une rétention gastrique ou urinaire. Il faut donc prescrire pms- 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* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Constipation et occlusion intestinale) ou d'affections gastro-intestinales connexes, dont la pression intraoculaire est élevée ou qui présentent un glaucome à angle fermé, de même que chez ceux qui sont incapables de communiquer leurs symptômes (p. ex. patients ayant un déficit cognitif). Il faut également prescrire pms-QUETIAPINE avec prudence chez les patients qui reçoivent des agents à effet anticholinergique pouvant altérer la miction. Advenant des signes ou des symptômes de rétention urinaire, il faut songer à réduire la dose de pms-QUETIAPINE ou à en cesser graduellement l'administration pour envisager d'autres options thérapeutiques (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; SURDOSAGE; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Effet possible sur les fonctions cognitives et motrices

La somnolence a été un effet indésirable très fréquent chez les patients traités par la quétiapine, en particulier au cours de la période initiale d'ajustement posologique. La quétiapine pouvant avoir des effets sédatifs et altérer les aptitudes motrices, les patients doivent être particulièrement prudents avant d'entreprendre des activités exigeant une grande vigilance comme conduire un véhicule ou utiliser des machines dangereuses, tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par la quétiapine n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance. La somnolence peut provoquer des chutes.

Troubles oculaires

Cataractes : L'apparition de cataractes a été observée en association avec le traitement par la quétiapine dans des études sur les effets chroniques chez des chiens recevant quatre fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Des modifications au niveau du cristallin ont également été observées chez les patients suivant un traitement de longue durée par le fumarate de quétiapine, sans qu'il ait toutefois été possible d'établir un lien de causalité avec le fumarate de quétiapine. La possibilité de modifications cristalliniennes pendant l'emploi prolongé du fumarate de quétiapine chez l'humain n'est donc pas pour l'instant à exclure. Des examens ophtalmologiques (p. ex. lampe à fente) avant ou peu après l'instauration du traitement par pms-QUETIAPINE puis tous les 6 mois, sont recommandés. Si des modifications cliniquement significatives du cristallin associées au pms-QUETIAPINE sont observées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Troubles psychiatriques

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

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

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

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

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

Troubles rénaux

À l'exception d'une étude portant sur une faible dose unique (subclinique) (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers), les données sur l'emploi du fumarate de quétiapine chez des insuffisants rénaux sont rares. pms-QUETIAPINE doit donc être administré avec prudence dans les cas connus d'insuffisance rénale, en particulier au cours de la période initiale d'ajustement posologique (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles cutanés

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.

Cas particuliers

Grossesse

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

Nouveau-nés

Les nouveau-nés qui sont exposés à des antipsychotiques, y compris le fumarate de quétiapine, pendant le troisième trimestre de la grossesse sont à risque de présenter des symptômes

extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation chez ces nouveau-nés. Ces complications étaient de gravité variable; dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont eu besoin d'un soutien prolongé à l'unité des soins intensifs et d'une hospitalisation prolongée.

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

Allaitement

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

Enfants (< 18 ans)

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

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

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de maladies apparentées, et ayant reçu le fumarate de quétiapine dans le cadre d'essais cliniques, était limité (n = 38). Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. De surcroît, cette population souffrant plus souvent de troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires et du système nerveux central, et ayant plus souvent recours à des médicaments concomitants, l'utilisation de la quétiapine chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

Une méta-analyse de 13 essais contrôlés utilisant divers antipsychotiques atypiques a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques que chez les patients recevant un placebo. Dans deux essais contrôlés par placebo où cette population de patients recevait de la quétiapine par voie orale, on a observé une incidence de mortalité de 5,5 % chez les patients traités par la quétiapine par comparaison à 3,2 % chez les patients sous placebo. pms-QUETIAPINE n'est pas indiqué chez les patients âgés atteints de démence.

Troubles cérébrovasculaires

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

Maladie vasculaire

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

Dysphagie

La prise d'antipsychotiques a été associée à un trouble de la motilité œsophagienne et à un trouble d'aspiration. La pneumonie d'aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout dans les cas de maladie d'Alzheimer avancée. La prudence s'impose lorsqu'on administre de la quétiapine ou un autre antipsychotique à des patients présentant des risques de pneumonie d'aspiration (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux; et EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des manifestations indésirables indiquées représente le pourcentage de personnes ayant éprouvé au moins une manifestation indésirable survenant au cours du traitement et appartenant à un des types énumérés ci-dessous. Ont été considérées comme des manifestations

indésirables survenant au cours du traitement les réactions survenues pour la première fois au cours du traitement et celles qui se sont aggravées pendant le traitement, après l'évaluation initiale.

Aperçu des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et en post-commercialisation

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

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

Manifestations indésirables associées à l'arrêt du traitement

Essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo

Schizophrénie

Globalement, 3,9 % des patients traités par le fumarate de quétiapine à libération immédiate (n = 510) ont dû arrêter le traitement pour cause de manifestations indésirables contre 2,9 % des patients traités par un placebo (n = 206). La somnolence, responsable du plus grand nombre de retraits du traitement par la quétiapine, a provoqué le retrait de quatre patients du groupe quétiapine et d'aucun patient sous placebo. L'hypotension orthostatique, l'hypotension et/ou la tachycardie ont été responsables du retrait de 1,8 % des patients traités par la quétiapine contre 0,5 % des patients sous placebo.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire :

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

Dépression bipolaire :

Les abandons dus à des manifestations indésirables se chiffraient à 13,1 % dans le groupe sous fumarate de quétiapine et à 6,3 % dans le groupe placebo. La sédation, la somnolence et les étourdissements étaient les manifestations indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe sous fumarate de quétiapine.

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

Dans une base de données d'essais cliniques contrôlés en pré-commercialisation incluant 1710 patients traités par le fumarate de quétiapine, 5 % ont abandonné leur traitement en raison d'une manifestation indésirable. La somnolence a provoqué à elle seule le retrait de 24 patients traités par le fumarate de quétiapine, et a été la seule manifestation indésirable à entraîner le retrait de plus de 1 % des patients. Les manifestations indésirables cardiovasculaires (hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, étourdissements) ont représenté 20 % de tous les retraits des sujets traités par la quétiapine. Seize patients (0,9 %) traités par la quétiapine ont été retirés du traitement pour cause d'élévation des taux d'enzymes hépatiques. Quatre sujets traités par la quétiapine, dont deux présentaient au moins une baisse du taux de polynucléaires neutrophiles cliniquement significative, ont été retirés du traitement pour cause de leucopénie. Deux autres patients traités par la quétiapine ont été retirés de l'essai en raison d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soupçonné.

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

Schizophrénie

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

Trouble bipolaire :

Manie bipolaire :

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

Dépression bipolaire :

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

Incidence des manifestations indésirables dans les essais cliniques contrôlés par placebo

Certaines parties de la discussion ci-dessous portant sur les critères d'évaluation objectifs ou numériques de l'innocuité sont basées sur des études auprès de patients schizophrènes et ces évaluations n'ont pas été reprises dans les essais sur la manie associée au trouble bipolaire. Toutefois, cette information est généralement applicable à la manie bipolaire. Le tableau 1 présente l'incidence, arrondie au point de pourcentage le plus proche, de chaque manifestation indésirable dont la survenue a été observée pendant le traitement des épisodes aigus de schizophrénie (pendant 6 semaines au maximum) chez 1 % ou plus des patients traités par le

fumarate de quétiapine (doses de 150 mg/jour ou plus), et dont l'incidence a été plus importante chez les patients traités par le fumarate de quétiapine que chez les patients qui prenaient le placebo.

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

| Système corporel et terme COSTART | Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables* | |
|--|---|----------------------|
| | Fumarate de quétiapine (n = 449) | Placebo (n = 202) |
| Organisme entier | | |
| Céphalées | 20 | 17 |
| Douleurs abdominales | 4 | 1 |
| Douleurs dorsales | 2 | 1 |
| Fièvre | 2 | 1 |
| Troubles neurologiques | | |
| Somnolence | 18 | 11 |
| Étourdissements | 10 | 4 |
| Troubles digestifs | | |
| Constipation | 9 | 5 |
| Sécheresse de la bouche | 7 | 2 |
| Dyspepsie | 6 | 2 |
| Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase | 2 | 1 |
| Troubles cardiovasculaires | | |
| Hypotension orthostatique | 8 | 2 |
| Tachycardie | 7 | 5 |
| Palpitations | 1 | 0 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Élévation des taux d'ALT | 7 | 2 |
| Élévation des taux d'AST | 4 | 1 |
| Gain pondéral | 2 | 0 |
| Troubles endocriniens | | |
| Hypothyroïdie | 1 | 0 |
| Peau et annexes cutanés | | |
| Éruptions cutanées | 4 | 3 |
| Troubles respiratoires | | |
| Rhinite | 3 | 1 |
| Troubles lymphatiques et hématologiques | | |
| Leucopénie | 2 | 0 |
| Organes des sens | | |

| Système corporel et terme COSTART | Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables* | |
|-----------------------------------|---|----------------------|
| | Fumarate de quétiapine (n = 449) | Placebo (n = 202) |
| Otalgie | 1 | 0 |

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

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

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

| Système corporel et terme préféré dans MedDRA ^a | Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables* | |
|--|---|----------------------|
| | Fumarate de quétiapine (n = 1712) | Placebo (n = 602) |
| Troubles généralisés | | |
| Fatigue | 7 | 5 |
| Irritabilité | 2 | 1 |
| Asthénie | 2 | 1 |
| Troubles neurologiques | | |
| Somnolence | 22 | 6 |
| Sédation | 18 | 6 |
| Étourdissements | 14 | 6 |
| Akathisie | 3 | 1 |
| Léthargie | 3 | 1 |
| Tremblements | 2 | 1 |
| Paresthésie | 2 | 1 |
| Hypersomnie | 2 | 0 |
| Trouble extrapyramidal | 2 | 1 |
| Dysarthrie | 2 | 0 |
| Syndrome des jambes sans repos | 1 | 0 |
| Dysgueusie | 1 | 0 |
| Troubles digestifs | | |
| Sécheresse de la bouche | 29 | 9 |
| Constipation | 8 | 3 |
| Dyspepsie | 4 | 3 |
| Dysphagie | 1 | 0 |
| Troubles cardiaques | | |
| Palpitations | 3 | 1 |

| Système corporel et terme préféré dans MedDRA ^a | Pourcentage de sujets ayant eu des manifestations indésirables* | |
|---|---|----------------------|
| | Fumarate de quétiapine (n = 1712) | Placebo (n = 602) |
| Tachycardie | 2 | 0 |
| Hypotension orthostatique | 2 | 1 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Stimulation de l'appétit | 4 | 2 |
| Gain pondéral | 3 | 1 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | | |
| Arthralgie | 2 | 1 |
| Troubles respiratoires | | |
| Congestion nasale | 3 | 1 |
| Toux | 2 | 1 |
| Organe des sens | | |
| Vision brouillée | 3 | 1 |

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

Les pourcentages apparaissant dans le tableau sont arrondis.

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

Autres manifestations indésirables

La fréquence des manifestations correspond aux taux suivants :

Très fréquentes (≥ 10 %)

Fréquentes (≥ 1 % - < 10 %)

Peu fréquentes ($\geq 0,1$ % - < 1 %)

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

Gain pondéral

Pendant le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, la prise de poids moyenne chez les patients schizophrènes traités par le fumarate de quétiapine était de 2,3 kg, contre 0,1 kg chez les patients schizophrènes prenant le placebo. Dans des essais de prolongation, ouverts, au cours desquels le fumarate de quétiapine a été administré en monothérapie, le gain pondéral moyen était : 1,58 kg après 9 à 13 semaines; 0,26 kg après 14 à 26 semaines; 1,66 kg après 27 à 39 semaines; -1,53 kg après 40 à 52 semaines; et 1,98 kg après 53 à 78 semaines (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques*). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement aigu de la manie bipolaire (d'une durée allant jusqu'à 12 semaines), le gain pondéral moyen chez les patients sous fumarate de quétiapine était de 1,8 kg comparativement à une perte de poids moyenne de 0,1 kg chez les patients prenant le placebo. Chez les patients qui se

sont rendus au terme des 12 semaines de traitement, le gain pondéral moyen associé au fumarate de quétiapine était de 2,8 kg.

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

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

Crises convulsives

Des cas peu fréquents de crises convulsives ont été observés chez des patients traités par la quétiapine, bien que la fréquence de ces crises n'ait pas dépassé la fréquence observée chez les patients sous un placebo au cours d'essais cliniques contrôlés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles neurologiques).

Syndrome des jambes sans repos

Des cas peu fréquents de syndrome des jambes sans repos ont été observés chez des patients traités par le fumarate de quétiapine.

Priapisme

De rares cas de priapisme ont été rapportés chez des patients prenant le fumarate de quétiapine.

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

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

Syndrome malin des neuroleptiques

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

Hypothermie

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

Signes vitaux

À l'instar des autres antipsychotiques possédant une activité de blocage des récepteurs α 1-adrénergiques, la quétiapine pourrait entraîner une hypotension orthostatique, en association avec des cas très fréquents d'étourdissements et des cas fréquents de tachycardie. De plus, dans des cas peu fréquents, certains patients peuvent présenter une syncope, en particulier pendant la période initiale d'ajustement posologique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires*). Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique a été signalée à une incidence de 8 % chez les patients schizophrènes traités par le fumarate de quétiapine contre 2 % chez les patients schizophrènes traités par placebo. Entre le début et la fin de l'étude, le fumarate de quétiapine a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,9 battements à la minute contre 1,6 battement à la minute pour les patients traités par placebo.

Bradycardie

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

Pancréatite

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

Dyspnée

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

Palpitations

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

Œdème périphérique

Comme avec d'autres agents antipsychotiques, des cas fréquents d'œdème périphérique ont été signalés chez des patients traités par la quétiapine.

Pyrexie

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

Vomissements

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

Asthénie légère

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

Rhinite

Des cas peu fréquents de rhinite ont été rapportés.

Hypersensibilité

On a rapporté peu fréquemment des réactions d'hypersensibilité dont l'œdème de Quincke.

Modifications à l'ECG

Les comparaisons entre groupes à partir des données combinées d'essais contrôlés par placebo n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre le fumarate de quétiapine et le placebo relativement au nombre de patients présentant des modifications potentiellement importantes des paramètres ECG, dont les intervalles QT, QTc et PR. Toutefois, les pourcentages de patients schizophrènes répondant aux critères de tachycardie ont été comparés dans quatre essais cliniques contrôlés par placebo de 3 à 6 semaines qui ont mis en évidence une incidence de 1 % (4/399) pour le fumarate de quétiapine et de 0,6 % (1/156) pour le placebo. L'emploi du fumarate de quétiapine a été associé à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque, évaluée par ECG, de 7 battements à la minute par comparaison à une accélération moyenne de la fréquence cardiaque de 1 battement à la minute chez les patients recevant le placebo. Cette légère tendance à la tachycardie pourrait être liée au potentiel de la quétiapine de provoquer des changements orthostatiques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles cardiovasculaires). Dans les essais sur le traitement de la manie bipolaire, la proportion de patients répondant aux critères de tachycardie était de 0,5 % (1/192) pour le fumarate de quétiapine comparativement à 0 % (0/178) pour le placebo. Dans les essais sur la dépression bipolaire, la proportion de patients répondant aux critères de tachycardie durant la phase aiguë était de 0,06 % (1/1704) pour le fumarate de quétiapine par rapport à 0 % (0/598) pour le placebo. Durant le traitement d'entretien, la proportion était de 0,4 % (1/278) comparativement à 0,4 % (1/284) pour le placebo.

Dyskinésie tardive

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

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

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

Tableau 3 : Symptômes extrapyramidaux survenant au cours du traitement évalués par des déclarations spontanées, l'échelle de Simpson et l'incidence de l'usage d'anticholinergiques

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

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

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

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

Dans des essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo sur la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence regroupée des manifestations indésirables liées aux SEP était comparable à celle observée dans le groupe placebo (schizophrénie : 7,8 % pour la quétiapine et 8,0 % pour le placebo; manie bipolaire : 11,2 % pour la quétiapine et 11,4 % pour le placebo). Dans des essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo sur la dépression bipolaire, la fréquence regroupée des manifestations indésirables liées aux SEP était de 8,9 % pour la quétiapine comparativement à 3,8 % pour le placebo. Cependant, la fréquence individuelle des manifestations indésirables liées aux SEP (p. ex. akathisie, trouble extrapyramidal, tremblements, dyskinésie, dystonie, agitation, contractions musculaires involontaires, hyperactivité psychomotrice et rigidité musculaire), était généralement faible et ne dépassait pas 4 %. Dans des études de longue durée 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques*).

Vision brouillée

Les cas de vision brouillée sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Dysphagie

Les cas de dysphagie sont peu fréquents chez les patients sous quétiapine. Dans les essais cliniques, une hausse du taux de dysphagie avec la quétiapine par rapport au placebo n'a été observée que dans les cas de dépression bipolaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux et Cas particuliers*).

Dysarthrie

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

Symptômes de sevrage aigus (arrêt du traitement)

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

Rêves anormaux et cauchemars

Les cas de rêves anormaux et de cauchemars sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Manifestations liées au suicide

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

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

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

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

Irritabilité

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

Stimulation de l'appétit

Les cas de stimulation de l'appétit sont fréquents chez les patients sous quétiapine.

Constipation

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

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.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

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

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

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

Hyperprolactinémie

On a rapporté de fréquents cas de hausse du taux sérique de prolactine (> 20 mcg/L chez les hommes et > 30 mcg/L chez les femmes) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperprolactinémie).

Neutropénie

Lors de tous les essais cliniques de courte durée contrôlés par placebo portant sur la monothérapie, le nombre de neutrophiles a été inférieur à $1,5 \times 10^9/L$ à au moins une occasion chez 1,9 % des patients sous quétiapine et chez 1,5 % des patients sous placebo dans le groupe de patients dont la numération des neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ au départ. Le nombre de neutrophiles était $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ chez 0,2 % des patients sous quétiapine et chez 0,2 % des patients sous placebo. Dans les études cliniques menées avant que le protocole soit modifié pour interrompre le traitement chez les patients dont la numération des neutrophiles était passée à $< 1,0 \times 10^9/L$ au cours du traitement, le nombre de neutrophiles a été inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ à au moins une occasion chez 0,21 % des patients sous quétiapine et chez 0 % des patients sous placebo dans le groupe de patients dont la numération des neutrophiles était d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ au départ (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles hématologiques).

Élévations des transaminases

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

Fonction thyroïdienne

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

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

| T ₄ totale | | T ₄ libre | | T ₃ totale | | T ₃ libre | | TSH | |
|-----------------------|------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Quétiapine | Placebo | Quétiapine | Placebo | Quétiapine | Placebo | Quétiapine | Placebo | Quétiapine | Placebo |
| 3,4 % (37/1 097) | 0,6 % (4/651) | 0,7 % (52/7 218) | 0,1 % (4/ 3 668) | 0,5 % (2/369) | 0,0 % (0/113) | 0,2 % (11/5 673) | 0,0 % (1/2 679) | 3,2 % (240/ 7 587) | 2,7 % (105/ 3 912) |

* En se 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.

Dans des études de courte durée portant sur la monothérapie et contrôlées par placebo, l'incidence des variations réciproques de la T_3 et de la TSH pouvant être d'importance clinique était de 0,0 % pour la quétiapine et le placebo. Quant à l'incidence des variations de la T_4 et de

la TSH, elle s'élevait à 0,1 % pour la quétiapine comparativement à 0,0 % pour le placebo. En général, ces variations dans les taux d'hormones thyroïdiennes ne sont pas associées à une hypothyroïdie symptomatique sur le plan clinique. La réduction de la T₄ totale et de la T₄ libre a été maximale dans les 6 premières semaines du traitement par la quétiapine, sans autre réduction au cours du traitement de longue durée. On n'a observé aucune modification cliniquement significative des taux de TSH avec le temps. Dans la quasi-totalité des cas, l'arrêt du traitement par la quétiapine a été associé à une inversion des effets sur la T₄ totale et la T₄ libre, indépendamment de la durée du traitement. Chez 8 patients dont les taux de TBG avaient été mesurés, ces derniers sont demeurés les mêmes (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Hyperglycémie

Dans les essais cliniques, des hausses de la glycémie à des niveaux hyperglycémiques (glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou glycémie non à jeun $\geq 11,1$ mmol/L à au moins une occasion) ont été observées fréquemment ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) chez les patients qui prenaient la quétiapine (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hyperglycémie).

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

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

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

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

Des cas très fréquents ($\geq 10\%$) de hausses des concentrations sériques de triglycérides ($\geq 2\,258$ mmol/L à au moins une occasion), de cholestérol total (surtout du cholestérol LDL) ($\geq 6\,2064$ mmol/L à au moins une occasion) et de baisses du cholestérol HDL ($< 1\,025$ mmol/L chez les hommes; $< 1\,282$ mmol/L chez les femmes, à n'importe quel moment) ont été observés au cours du traitement par la quétiapine dans des essais cliniques (*voir* MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides). Les changements lipidiques doivent être pris en charge lorsque la situation clinique l'indique.

Dans un essai clinique de 24 semaines où l'on a mesuré directement (et non calculé) le cholestérol LDL, on a observé une légère augmentation du taux moyen de cholestérol total chez les patients sous fumarate de quétiapine, imputable à l'augmentation du cholestérol LDL. À la semaine 24, le taux moyen de cholestérol LDL s'était accru de 10 % chez les patients sous fumarate de quétiapine, une valeur significative sur le plan statistique. Le ratio cholestérol total/ cholestérol HDL n'avait pas changé de façon significative pendant le traitement par le fumarate de quétiapine. De plus, le taux de triglycérides n'avait pas augmenté significativement et le taux de cholestérol HDL n'avait pas diminué pendant le traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles endocriniens et métaboliques, Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides).

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

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

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

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

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

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

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

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

^d Valeurs dépassant le seuil cliniquement significatif (d'après les critères des National Institutes of Health) ou élévations > 20 mm Hg de la tension artérielle systolique ou de > 10 mm Hg de la tension artérielle diastolique à n'importe quel moment dans deux études contrôlées par placebo portant sur le traitement aigu (3-6 semaines) auprès d'enfants et d'adolescents.

Gain pondéral chez les enfants et les adolescents

Dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 6 semaines menée chez des adolescents (13-17 ans) schizophrènes, le gain pondéral moyen était de 2,0 kg dans le groupe fumarate de quétiapine 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 et 7 % des patients sous placebo.

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

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

Dans une étude contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines auprès d'enfants et d'adolescents (10-17 ans) atteints de dépression bipolaire, le gain pondéral moyen a atteint 1,4 kg dans le groupe fumarate de quétiapine à libération prolongée et 0,6 kg dans le groupe placebo. Un gain pondéral ≥ 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 ≥ 7 % de leur poids corporel comparativement à 2,5 % de ceux qui prenaient un placebo dans ces études. Par ailleurs, selon la base de données cumulatives sur les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement aigu, 9,6 % des adultes traités par la quétiapine ont présenté un gain pondéral ≥ 7 % de leur poids initial comparativement à 3,8 % des patients prenant un placebo.

Symptômes extrapyramidaux chez les enfants et les adolescents

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

Dans un essai de courte durée, contrôlé par placebo sur le traitement de la schizophrénie en monothérapie, mené chez des adolescents (13-17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux était de 12,9 % sous fumarate de quétiapine et de 5,3 % sous placebo. Par ailleurs, la fréquence des manifestations indésirables individuelles (p. ex. akathisie, tremblements, trouble extrapyramidal, hypokinésie, agitation, hyperactivité psychomotrice, rigidité musculaire, dyskinésie) était généralement faible et ne dépassait pas 4,1 %, quel que soit le groupe de traitement. Dans une étude de courte durée contrôlée par placebo sur le traitement de la manie bipolaire en monothérapie, auprès d'enfants et d'adolescents (10-17 ans), la fréquence regroupée des symptômes extrapyramidaux atteignait 3,6 % dans le groupe fumarate de quétiapine et 1,1 % dans le groupe placebo.

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

Élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

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

Hausse de la tension artérielle

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

Manifestations liées au suicide

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

Dans les études cliniques effectuées chez des patients de moins de 18 ans atteints de manie bipolaire, la fréquence des manifestations liées au suicide s'élevait à 1,0 % (2/193) pour la quétiapine et à 0 % (0/90) pour le placebo, bien que la quétiapine ne soit pas indiquée dans ce groupe d'âge.

Un essai clinique a été mené chez des patients âgés de 10 à 17 ans présentant une dépression bipolaire, bien que la quétiapine ne soit pas indiquée dans ce groupe d'âge. La fréquence des

manifestations liées au suicide était de 1,0 % (1/92) sous quétiapine et de 0 % (0/100) sous placebo. Dans cette étude, deux manifestations additionnelles sont survenues chez deux patients pendant la phase de suivi prolongé de l'étude; au moment de la manifestation, un de ces patients prenait de la quétiapine.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de la 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 rapportés pendant un traitement avec le fumarate de quétiapine. La leucopénie et/ou neutropénie ont disparu à l'arrêt du traitement avec le fumarate de quétiapine. Parmi les facteurs de risque de leucopénie et/ou de neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie d'origine médicamenteuse. Après la commercialisation du produit, des cas d'agranulocytose (y compris des cas mortels) ont été rapportés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques*).

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalés; on en ignore la fréquence exacte (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cutanés*).

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

Des cas très rares de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un cas mortel, possiblement relié au traitement par le fumarate de quétiapine. Le taux de cas rapportés d'anaphylaxie associée à l'emploi du fumarate de quétiapine, généralement accepté comme étant sous-estimé en raison de la sous-déclaration, n'excède pas les estimations du taux d'incidence de base. Les estimations du taux d'incidence de base (toutes causes) d'anaphylaxie grave et mettant la vie en danger dans la population en général varie entre 80 et 210 cas par million d'années-personnes, et le taux d'incidence d'anaphylaxie médicamenteuse rapporté est de 16 cas par million d'années-personnes. De plus, le taux rapporté d'anaphylaxie mortelle toutes causes serait de un cas par million d'années-personnes, alors que le taux d'anaphylaxie médicamenteuse mortelle est estimé à 0,3 cas par million d'années-personnes. Si un patient développe une anaphylaxie après un traitement par la quétiapine, il faut mettre fin au traitement immédiatement et administrer un autre médicament.

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

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

Après la commercialisation du produit, des cas d'occlusion intestinale (iléus) ont été signalés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles 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, on n'en connaît pas la fréquence (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers*).

Après la commercialisation du produit, des cas de rétention urinaire ont été rapportés chez les patients qui recevaient de la quétiapine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/pancréatiques*).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Compte tenu des principaux effets de la quétiapine sur le système nerveux central, la prudence s'impose 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires*).

Retard de la miction et rétention urinaire

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit pms-QUETIAPINE aux patients qui reçoivent d'autres agents à effet anticholinergique (muscarinique) pouvant altérer la miction (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Effets anticholinergiques [muscariniques]*).

Effet du fumarate de quétiapine sur d'autres médicaments ou substances

Alcool

Le fumarate de quétiapine à libération immédiate a potentialisé les effets sur les fonctions cognitives et motrices de l'alcool dans un essai clinique mené chez des sujets atteints de troubles psychotiques. Il est préférable de ne pas prendre de boissons alcoolisées avec la quétiapine.

Antihypertenseurs

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

Lévodopa et agonistes de la dopamine

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

Lithium

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

Antipyrine

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

Lorazépam

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

Divalproex

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

Effet des autres médicaments sur le fumarate de quétiapine

Inducteurs des enzymes hépatiques

L'utilisation concomitante de quétiapine et d'inducteurs des enzymes hépatiques comme la carbamazépine peut réduire de façon importante l'exposition de l'organisme à la quétiapine. Dans un essai avec doses multiples mené chez des patients afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine prise avant et pendant un traitement avec la carbamazépine (connue pour ses propriétés inductrices sur les enzymes hépatiques), l'administration concomitante de carbamazépine et de quétiapine a amené une hausse significative de la clairance de cette dernière. Cette clairance accrue a réduit l'exposition de l'organisme à la quétiapine, telle que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC), jusqu'à en moyenne 13 % de l'exposition lors de l'administration de la quétiapine seule, mais un effet plus grand a été noté chez certains patients. En conséquence de cette interaction, des concentrations

plasmatiques inférieures peuvent être observées; il faut donc envisager pour chaque patient, selon la réponse clinique individuelle, l'administration de doses plus élevées de quétiapine. Il est à noter que la dose quotidienne maximale recommandée de pms-QUETIAPINE est de 800 mg; un traitement continu à des doses supérieures ne doit être envisagé qu'après avoir bien évalué le risque encouru par chaque patient par rapport aux avantages escomptés.

L'administration concomitante de la quétiapine et de la phénytoïne, un autre inducteur de l'activité enzymatique microsomique, a quintuplé la clairance de la quétiapine. Des doses accrues de quétiapine peuvent être requises pour maintenir la maîtrise des symptômes psychotiques chez les patients prenant de la quétiapine en concomitance avec de la phénytoïne ou d'autres inducteurs de l'activité enzymatique hépatique (p. ex. barbituriques, rifampicine, etc.).

Il faudra peut-être réduire la dose de quétiapine quand on met fin au traitement avec la phénytoïne ou la carbamazépine, ou d'autres agents inducteurs de l'activité enzymatique hépatique, et qu'on les remplace par un agent sans effet inducteur (p. ex. le valproate sodique).

Inhibiteurs du CYP 3A4

Le CYP 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine faisant intervenir le cytochrome P450 (CYP). Ainsi, l'administration concomitante de composés inhibant le CYP 3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem, le vérapamil ou la néfazodone) pourrait augmenter la concentration de quétiapine. Lors d'un essai avec doses multiples mené chez des volontaires sains dans le but d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine administrée avant et pendant un traitement avec le kétoconazole, l'administration concomitante des deux agents a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la quétiapine de 235 % et de 522 %, respectivement, accompagnée d'une diminution correspondante de la clairance orale moyenne de 84 %. La demi-vie moyenne de la quétiapine est passée de 2,6 à 6,8 heures, mais le t_{max} moyen n'a pas changé. En raison du potentiel d'interaction de même ampleur en milieu clinique, la dose de quétiapine devrait être réduite pendant un traitement concomitant par la quétiapine et un inhibiteur puissant du CYP 3A4 (comme les antifongiques de type azolé, les antibiotiques de type macrolide et les inhibiteurs de la protéase). Il faut faire preuve de prudence particulière chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Il faut évaluer le rapport entre les risques et les avantages pour chaque patient.

Divalproex

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

Cimétidine

Dans une étude clinique examinant les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de quétiapine consécutivement à l'administration concomitante de cimétidine, un inhibiteur enzymatique non spécifique du cytochrome P450, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Thioridazine

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

Fluoxétine, imipramine, halopéridol et rispéridone

La fluoxétine (60 mg/jour), l'imipramine (75 mg, 2 f.p.j.), l'halopéridol (7,5 mg, 2 f.p.j.) et la rispéridone (3 mg, 2 f.p.j.) n'ont pas entraîné de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine à l'état d'équilibre.

Interactions médicament-aliment

pms-QUETIAPINE peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les tests de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

pms-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) peut être administré avec ou sans aliments (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Schizophrénie

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

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

Les essais cliniques semblent indiquer qu'en général, l'éventail des doses efficaces se situe entre 300 et 600 mg/jour (*voir* PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). Toutefois, chez certains

patients, la dose de 150 mg/jour peut suffire. L'innocuité des doses supérieures à 800 mg/jour n'a pas été évaluée chez les patients schizophrènes.

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

Trouble bipolaire

Manie bipolaire

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

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

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

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

Dépression bipolaire

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

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

Les patients du groupe à posologie fixe de 300 mg ont pris 300 mg/jour de fumarate de quétiapine à compter du jour 4. Dans les essais cliniques qui comptaient un groupe à posologie fixe de 600 mg, la dose de fumarate de quétiapine a été ajustée à 400 mg au jour 5 et jusqu'à 600 mg au plus tard le jour 8, en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient. L'efficacité antidépressive a été démontrée à des doses de 300 mg/jour et de 600 mg/jour de fumarate de quétiapine, cependant on n'a observé aucun bienfait additionnel durant le traitement de courte durée chez les patients qui prenaient 600 mg/jour. En conséquence, la dose cible habituelle recommandée est de 300 mg/jour.

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

Le fumarate de quétiapine doit être administré une fois par jour au coucher.

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Personnes âgées

Dans 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 (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers*). Compte tenu de l'expérience limitée avec ce produit chez les patients âgés et de la plus forte incidence de maladies et de médicaments concomitants, l'utilisation de pms-QUETIAPINE chez les patients âgés doit s'accompagner de précautions. Par rapport aux patients plus jeunes, la clairance plasmatique moyenne du fumarate de quétiapine était réduite de 30 à 50 % chez les patients âgés. Il est donc possible que l'ajustement de la dose doive se faire plus lentement et que la dose thérapeutique quotidienne doive être inférieure à celle prescrite aux patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

L'expérience clinique étant encore limitée, la prudence est recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux*).

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Expérience

Essais cliniques

Dans un essai clinique, un décès a été signalé à la suite de la prise d'une surdose de 13 600 mg de quétiapine en monothérapie. Toutefois, on a déjà rapporté que des patients ont survécu à la suite de la prise de surdoses aiguës allant jusqu'à 30 000 mg de quétiapine. La plupart des

patients qui ont pris des doses excessives de quétiapine n'ont signalé aucune manifestation ou se sont rétablis complètement à la suite des manifestations signalées.

Expérience après la commercialisation du produit

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

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

Les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire grave peuvent être plus susceptibles de présenter les effets d'une surdose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et syncope).

Symptômes

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

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique à la quétiapine. En cas d'intoxication grave, la possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être envisagée. Par ailleurs, il est recommandé d'appliquer les mesures de soins intensifs incluant le rétablissement et le maintien de la perméabilité des voies aériennes, une oxygénation et une ventilation pulmonaire efficaces ainsi que la surveillance et le soutien du système cardiovasculaire. Dans ce contexte, les rapports publiés de symptômes anticholinergiques décrivent un renversement des effets graves sur le système nerveux central, y compris le coma et le délire, par l'administration de physostigmine (1 à 2 mg) par voie intraveineuse, sous surveillance ECG continue. Si on utilise le salicylate de physostigmine, du sulfate d'atropine doit être disponible pour renverser les effets cholinergiques excessifs tels que la bradycardie, la sialorrhée, les vomissements et le bronchospasme.

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et pharmacodynamie

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. On ignore l'importance de la contribution de la norquétiapine à l'activité pharmacologique de la quétiapine.

Quétiapine

La quétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et 5HT_{1A} (*in vitro*, K_i = 288 et 557 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (*in vitro*, K_i = 558 et 531 nM, respectivement) dans le cerveau. C'est cet antagonisme combiné avec une plus grande sélectivité pour les récepteurs 5HT₂ par rapport aux récepteurs D₂ qui serait responsable des propriétés antipsychotiques cliniques et du bon profil de symptômes extrapyramidaux (SEP) associés à la quétiapine comparativement aux antipsychotiques typiques. La quétiapine a aussi une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁ (*in vitro*, K_i = 10 nM) et les récepteurs α 1-adrénergiques (*in vitro*, K_i = 13 nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α 2-adrénergiques (*in vitro*, K_i = 782 nM), mais aucune affinité appréciable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et les récepteurs des benzodiazépines ni pour le transporteur de la noradrénaline (NET).

Norquétiapine

À l'instar de la quétiapine, la norquétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et 5HT_{1A} (*in vitro*, K_i = 2,9 nM et 191 nM, respectivement) et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (*in vitro*, K_i = 42 nM et 191 nM respectivement) dans le cerveau. De plus, comme la quétiapine, la norquétiapine possède également une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques et α 1-adrénergiques, ainsi qu'une affinité moindre pour les récepteurs α 2-adrénergiques. Contrairement à la quétiapine, la norquétiapine affiche une affinité élevée pour le NET et une affinité 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* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Effets anticholinergiques [muscariniques]).

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

Pharmacocinétique

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

Absorption

La quétiapine est bien absorbée après l'administration par voie orale. Dans des études avec le médicament radiomarqué, environ 73 % de la radioactivité totale a été retracée dans l'urine et 21 % dans les fèces en l'espace d'une semaine. La biodisponibilité de la quétiapine n'est que marginalement modifiée par l'ingestion d'aliments, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC augmentant de 25 % et de 15 %, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de quétiapine surviennent en général moins de 2 heures après l'administration par voie orale. Les concentrations molaires maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, la norquétiapine, sont de 35 % de celles observées pour la quétiapine.

Distribution

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

Élimination et métabolisme

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

La quétiapine est largement métabolisée par le foie, et une semaine après l'administration du médicament radiomarqué, la molécule mère représente moins de 5 % de la dose retrouvée dans l'urine et les fèces. Vu l'ampleur du métabolisme hépatique de la quétiapine, on s'attend à des concentrations plasmatiques plus élevées chez les patients qui présentent une atteinte hépatique, et il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie chez ces patients.

Le métabolisme de la quétiapine se fait principalement par oxydation de la chaîne alkyle latérale, hydroxylation du noyau dibenzothiazépine, sulfoxydation et conjugaison en phase 2. Les principaux métabolites dans le plasma humain sont le sulfoxyde et le métabolite acide mère, aucun des deux n'ayant d'activité pharmacologique.

Les travaux de recherche *in vitro* ont confirmé que le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine faisant intervenir le cytochrome P450. La norquétiapine est essentiellement synthétisée et éliminée par l'entremise du CYP 3A4.

On a observé *in vitro* que la quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) étaient de faibles inhibiteurs de l'activité des CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 chez l'humain. On observe *in vitro* une inhibition du CYP, mais seulement à des concentrations

environ 5 à 50 fois plus élevées que celles notées avec la gamme posologique de 300 à 800 mg/jour chez l'humain.

Cas particuliers et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La clairance moyenne de la quétiapine chez les personnes âgées équivaut à environ 30 à 50 % de la clairance observée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers ; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance hépatique

Chez 8 sujets cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique légère, l'administration d'une dose unique (subclinique) de 25 mg du fumarate de quétiapine par voie orale a augmenté l'ASC et la C_{max} de la quétiapine de 40 %. La clairance du médicament a diminué de 25 % alors que sa t_{1/2} a augmenté de presque 45 %. Il faut donc faire preuve de prudence quand on utilise le fumarate de quétiapine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère, surtout pendant la période initiale d'ajustement posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur une dose en particulier du fumarate de quétiapine pour les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques ; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance rénale

À faibles doses uniques (subcliniques), la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était réduite d'environ 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m²). Toutefois, les valeurs individuelles de la clairance restaient dans les limites observées chez les sujets sains (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux ; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

pms-QUETIAPINE (fumarate de quétiapine à libération immédiate) est présenté en comprimés pelliculés contenant du fumarate de quétiapine équivalant à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 300 mg de quétiapine en base libre.

25 mg: un comprimé pêche, rond et biconvexe, portant l'inscription «25» sur une face et rien sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

50 mg: un comprimé jaune pâle, rond et biconvexe, portant l'inscription «50» sur une face et rien sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

100 mg: un comprimé jaune, rond et biconvexe, portant l'inscription «100» sur une face, et rien sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 90 comprimés

150 mg: un jaune pâle, rond et biconvexe, portant l'inscription d'un logo «P» sur une face, et « 150 » sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés.

200 mg: un comprimé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription «200» sur une face, et rien sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 90 comprimés.

300 mg: un comprimé blanc, en forme de capsule, biconvexe, portant l'inscription «300» sur une face, et rien sur l'autre. Disponible en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés.

Composition

pms-QUETIAPINE est présenté en 6 teneurs : comprimés dosés à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg de quétiapine (sous forme du fumarate de quétiapine). Le noyau des comprimés contient les excipients suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, phosphate dicalcique, povidone, stéarate de magnésium.

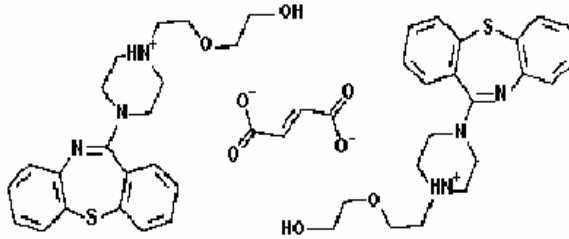
L'enrobage des comprimés contient : polyéthylène glycol, dioxyde de titane et hydroxypropylméthylcellulose. L'enrobage du comprimé de 25 mg contient également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune. L'enrobage des comprimés de 50 mg, 100 mg et 150 mg contient également de l'oxyde de fer jaune. L'enrobage des comprimés de 200 mg et 300 mg contient également du talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

| | |
|------------------------|---|
| 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) |
| Nom de code : | ICI 204, 636 fumarate |
| Formule moléculaire: | $C_{42}H_{50}O_4N_6S_2 \cdot C_4H_4O_4$; |
| Masse moléculaire : | 883,1 g/mol |
| Formule développée : | |



Propriétés physicochimiques

| | |
|--------------------------|--|
| Description : | Le fumarate de quétiapine est une poudre blanche à blanc cassé. Il n'est que très légèrement soluble dans l'éther, est légèrement soluble dans l'eau et soluble dans une solution de HCl 0,1N. |
| Constante d'ionisation : | pKa1 = 6,83 dans un tampon de phosphate à 22 °C pKa2 = 3,32 dans un tampon formique à 22 °C |
| Coefficient de partage : | Log P = 0,45 (octanol/eau) |
| Point de fusion : | 172,0 – 174 °C |

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité unicentrique, aléatoire, sur une seule dose, à l'insu, croisée sur deux périodes / deux séquences a été effectuée chez 25 volontaires sains mâles, dans des conditions de jeûne, pour comparer les comprimés de quétiapine de Pharmascience inc au produit de référence, SEROQUEL 25 mg d'AstraZeneca Canada Les comprimés pms-QUETIAPINE 25 mg utilisés dans cette étude étaient formulés de façon proportionnelle aux comprimés de 100, 150, 200 et 300 mg. Cette formulation de pms-QUETIAPINE 25 mg proportionnelle n'est pas disponible commercialement. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés pms-QUETIAPINE (proportionnel) et pour SEROQUEL sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Quétiapine (1 x 25 mg comprimé) De données mesurées Non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne Arithmétique (CV %) | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance (90 %) |
| ASC _T (ng·h/mL) | 197,657 222,491 (55,1) | 198,902 215,640 (41,2) | 99,37 | 91,67 – 107,73 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 213,678 237,956 (53,0) | 214,715 231,472 (39,8) | 99,52 | 92,37 – 107,22 |
| C _{max} (ng/mL) | 62,678 70,028 (51,1) | 63,272 71,482 (48,6) | 99,06 | 86,00 – 114,11 |
| T _{max} § (h) | 0,83 (0,50 – 2,00) | 0,83 (0,50 – 2,00) | | |
| T _{1/2} € (h) | 3,16 (18,1) | 3,32 (22,9) | | |

* pms-QUETIAPINE

† SEROQUEL® est manufacturé par AstraZeneca, Canada inc. et a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

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

Une étude comparative de biodisponibilité unicentrique, aléatoire, sur une seule dose, à l'insu, croisée sur deux périodes / deux séquences a été effectuée chez 26 volontaires sains mâles, dans des conditions de jeûne, pour comparer les comprimés de quétiapine de Pharmascience inc au produit de référence, SEROQUEL 25 mg d'AstraZeneca Canada inc. Les comprimés pms-QUETIAPINE 25 mg utilisés dans cette étude n'ont pas une formulation proportionnelle aux comprimés de 100, 150, 200 et 300 mg. La formulation de pms-QUETIAPINE 25 mg utilisée dans cette étude est disponible commercialement. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés pms-QUETIAPINE (non-proportionnel) et pour SEROQUEL sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Quétiapine (1 x 25 mg comprimé) De données mesurées Non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne Arithmétique (CV %) | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques | Intervalle de confiance (90 %) |
| ASC _T (ng·h/mL) | 197,31 227,88 (53,4) | 202,17 241,21 (61,8) | 97,60 | 87,08 – 109,38 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 215,25 244,48 (50,6) | 221,84 259,09 (59,0) | 97,03 | 87,77 – 107,28 |
| C _{max} (ng/mL) | 57,31 67,12 (59,5) | 57,23 70,41 (70,2) | 100,14 | 88,21 – 113,68 |
| T _{max} § (h) | 0,83 (0,50 – 1,75) | 0,83 (0,50 – 1,75) | | |
| T _{1/2} € (h) | 3,42 (23,6) | 3,50 (25,1) | | |

* pms-QUETIAPINE

† SEROQUEL® est manufacturé par AstraZeneca, Canada inc. et a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

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

Résultats d'étude

Schizophrénie

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

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

Les essais cliniques ont démontré en outre que le fumarate de quétiapine est efficace en administration biquotidienne, bien que la quétiapine ait une demi-vie pharmacocinétique d'environ 7 heures. Cette observation est confirmée par les données d'une étude faisant appel à la tomographie par émission de positons qui ont révélé que pour la quétiapine, l'occupation des récepteurs 5HT₂ et D₂ était maintenue pendant jusqu'à 12 heures. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 800 mg/jour n'ont pas été évaluées.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement des épisodes maniaques a été établie dans deux essais contrôlés par placebo de 12 semaines au cours desquels le médicament a été administré en monothérapie à des patients qui répondaient aux critères diagnostiques du trouble

bipolaire de type I, selon le DSM-IV. Les patients inscrits à ces essais pouvaient présenter ou non des symptômes psychotiques; toutefois, ceux qui présentaient des cycles rapides et des épisodes mixtes ont été exclus. Il y avait entre 95 et 107 patients par groupe de traitement dans chaque étude.

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

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

Dépression bipolaire

L'efficacité du fumarate de quétiapine dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire a été établie lors de quatre essais cliniques de 8 semaines contrôlés par placebo (n = 2593). Ces essais cliniques regroupaient des patients atteints de trouble bipolaire I ou II, avec ou sans cycles rapides.

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La quétiapine est un antagoniste de récepteurs multiples. Elle possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT_{1A} et 5HT₂ (CI₅₀ = 717 et 148 nM, respectivement), et les

récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ (CI₅₀ = 1268 et 329 nM, respectivement) dans le cerveau. La quétiapine a une affinité moindre pour les récepteurs de la dopamine D₂ que pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂. La quétiapine a aussi une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques H₁ (CI₅₀ = 30 nM) et les récepteurs α₁-adrénergiques (CI₅₀ = 94 nM), une plus faible affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques (CI₅₀ = 271 nM), mais aucune affinité appréciable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ni pour les récepteurs des benzodiazépines (CI₅₀ > 5000 nM). La norquétiapine est un métabolite plasmatique actif chez l'humain. À l'instar de la quétiapine, la norquétiapine possède une affinité pour les récepteurs de la sérotonine 5HT₂ et les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ dans le cerveau. La norquétiapine possède également une forte affinité pour les récepteurs histaminergiques et les récepteurs α₁-adrénergiques, mais son affinité pour les récepteurs α₂-adrénergiques et les récepteurs de la sérotonine 5HT_{1A} est plus faible. Aussi, la norquétiapine affiche une forte affinité pour le transporteur de la noradrénaline (NET). Contrairement à la norquétiapine, la quétiapine possède peu ou pas d'affinité appréciable pour les récepteurs muscariniques. Cette affinité est modérée à forte à l'égard de plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques dans le cas de la norquétiapine, ce qui pourrait expliquer ses effets anticholinergiques (muscariniques) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles neurologiques, Effets anticholinergiques [muscariniques]; *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*; et *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

La quétiapine est active dans les tests pharmacologiques sur l'activité antipsychotique, comme l'évitement conditionné chez les primates. Elle inverse également les actions des agonistes dopaminergiques, comme l'ont montré des tests comportementaux et électrophysiologiques réalisés chez les souris, les rats, les chats et les singes. La quétiapine élève aussi les concentrations d'acide homovanillique (HVA) et de 3,4-dihydroxyphénylalanine, métabolites de la dopamine, dans le cerveau, qui sont considérés comme des indices neurochimiques du blocage des récepteurs de la dopamine D₂. On ignore l'importance de la contribution de la norquétiapine (métabolite de la quétiapine) à l'activité pharmacologique du fumarate de quétiapine.

Dans les tests précliniques prédictifs des symptômes extrapyramidaux, la quétiapine diffère des antipsychotiques typiques et présente un profil atypique. La quétiapine ne produit pas une hypersensibilité aux récepteurs de la dopamine D₂ après une administration prolongée. La quétiapine ne provoque qu'une faible catalepsie aux doses efficaces pour le blocage des récepteurs de la dopamine D₂. 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.

Pharmacologie des métabolites

La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris la norquétiapine) ont fait l'objet d'essais *in vitro* et d'essais *in vivo* chez des modèles animaux dans le but de déterminer leur affinité pour les récepteurs 5HT₂, D₁ et D₂. Les principaux métabolites, le sulfoxyde et 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.

TOXICOLOGIE

Thyroïde

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

Cataractes

Chez des chiens recevant de la quétiapine pendant 6 ou 12 mois, mais pas chez ceux traités pendant seulement 1 mois, des cataractes nucléaires sont apparues à la jonction des sutures postérieures dans le cortex externe du cristallin à une dose de 100 mg/kg, soit 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m². Cette observation pourrait être due à l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par la quétiapine. La quétiapine a entraîné une réduction reliée à la dose des taux de cholestérol plasmatiques après l'administration de doses répétées chez des chiens et des singes, sans qu'il y ait toutefois de corrélation entre le cholestérol plasmatique et les cataractes observées chez les chiens. Dans ces espèces, l'apparition de delta-8-cholestanol dans le plasma est compatible avec l'inhibition d'une étape tardive dans la biosynthèse du cholestérol. Dans une étude spéciale portant sur des chiennes traitées par la quétiapine, on a également observé une réduction de 25 % de la teneur en cholestérol du cortex externe du cristallin. Des cataractes d'origine médicamenteuse n'ont été observées dans aucune autre espèce, mais dans une étude de 1 an sur des singes, on a tout de même observé des striations de la surface antérieure du cristallin chez 2 femelles sur 7 à la dose de 225 mg/kg, soit 5,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m².

Toxicité aiguë

Des études à dose unique ont été menées chez les souris et les rats recevant de la quétiapine par voies orale et intrapéritonéale et chez les chiens traités par voie orale. Les principaux signes cliniques observés chez les souris, les rats et les chiens étaient compatibles avec l'activité pharmacologique du médicament. Ces signes étaient les suivants : diminution de la motricité, ptose, perte du réflexe de redressement, tremblements, ataxie, prostration et convulsions. Les

plus faibles doses orales causant la mort étaient la dose de 250 mg/kg pour la souris et celle de 500 mg/kg pour le rat; aucun animal n'est mort à la plus forte dose orale testée (750 mg/kg) chez les chiens. Les doses parentérales non mortelles les plus élevées étaient de 100 mg/kg pour la souris et le rat.

Toxicité chronique/subaiguë

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

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

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

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

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

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

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

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

Pouvoir cancérogène

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

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

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

Tableau 5 : Principales études de toxicité utilisant des doses multiples de quétiapine

| Espèce/ souche | Voie | Durée de l'étude | N ^{bre} / groupe/sexe | Dose (mg/kg/jour) | Faits saillants |
|--------------------|---------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|---|
| Rat Hla:(SD)/BR | Orale/ gavage | 4 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage | 14 | 0 25 50 150 | Ptose à toutes les doses. Baisse du gain de poids corporel à 150 mg/kg/jour. Augmentation du poids du foie et baisse du poids de l'utérus, de la rate et de la glande pituitaire à toutes les doses. Baisse du poids de l'épididyme et du cœur à 150 mg/kg/jour. Changements au niveau de la glande métriale du déciduome à 50 mg/kg/jour. |
| Rat Hla:(SD)BR | Orale/ gavage | 6 mois de traitement et 4 semaines de sevrage | 29 | 0 25 50 150 | Ptose à toutes les doses. Baisse du gain de poids corporel à 50 et à 150 mg/kg/jour. TSH plasmatique accrue et T ₃ réduite à 150 mg/kg/jour. Dépôt pigmentaire et hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde à 50 et à 150 mg/kg/jour. À toutes les doses, hypertrophie/hyperplasie de la glande mammaire, atrophie et/ou mucification de la muqueuse cervicale/vaginale. Augmentation du poids du foie à toutes les doses avec vacuolisation hépatocellulaire à 150 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable constaté à la dose de 25 mg/kg/jour. |
| Rat Crl:(WI)BR | Orale/ gavage | 12 mois de traitement, puis 5 semaines de sevrage | 20 | 0 10 25 75 250 | Hypoactivité et hyperprolactinémie et séquelles (toutes les doses). Réduction du gain de poids corporel de 27 % (250 mg/kg/jour). Hépatomégalie (75 et 250 mg/kg/jour), vacuolisation des graisses hépatiques (reliée à la dose) et hypertrophie centro-lobulaire avec expression accrue du CYP 2B1/2 et du CYP 3A à 250 mg/kg/jour. TSH et T ₄ accrues et hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (250 mg/kg/jour). Pigmentation thyroïdienne (toutes les doses). Vacuolisation corticosurrénale (75 mg/kg/jour et plus). Augmentation des cellules sécrétrices de glucagon dans le pancréas (75 mg/kg/jour et plus). Augmentation des macrophages alvéolaires (75 mg/kg/jour et plus). |
| Chien Beagle | Orale/ comprimés | 4 semaines | 3 | 0 25 50 100 | Motricité réduite, ataxie, somnolence, myosis, fréquence cardiaque accrue et hypothermie dans tous les groupes traités. En général, l'incidence était reliée à la dose et diminuait avec le temps. Tous les effets ont cessé à l'arrêt du traitement. |
| Chien Beagle | Orale/ comprimés | 6 mois de traitement et 8 semaines de sevrage | 3 ou 4 | 0 25 50 100 | Sédation transitoire et fréquence cardiaque accrue pendant jusqu'à 8 semaines. Baisse reliée à la dose du gain pondéral. À 100 mg/kg/jour, baisse de 13 à 26 % du cholestérol plasmatique et sutures en Y postérieures proéminentes, enflure de la pointe des fibres cristalliniennes et 3 cas de cataractes sur 8 femelles; une crise épileptiforme, 4 cas sur 8 de secousses musculaires. Aucun effet indésirable constaté à la dose de 50 mg/kg/jour. |

| Espèce/ souche | Voie | Durée de l'étude | N ^{bre} / groupe/sexe | Dose (mg/kg/jour) | Faits saillants |
|----------------------|---------------------|---|-----------------------------------|---|--|
| Chien Beagle | Orale/ comprimés | 12 mois de traitement, puis 8 semaines de sevrage | 4z | 0 10 25 50 100 | Sédation, myosis, démarche anormale et tremblements musculaires aux doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour, surtout au cours des dix premières semaines. Cataractes chez les animaux recevant 100 mg/kg/jour. Variations lenticulaires histopathologiques chez 5 chiens sur 8 recevant 50 mg/kg/jour. À 100 mg/kg/jour, 13 chiens sur 14 ont présenté des altérations lenticulaires histologiques compatibles avec les observations ophtalmologiques. De fins granules bruns ont été décelés dans les cellules épithéliales des glandes lacrymales à toutes les doses. |
| Macaque de Buffon | Orale/ gavage | 13 mois | 4 | 0, dose croissante pendant 4 semaines avec 1 semaine à chaque palier, puis 43,5 pendant 52 semaines | Signes de sédation à compter de la semaine 2; durée et gravité croissantes avec la dose. Dose de 43,5 mg/kg/jour jugée la dose maximale tolérée. Comportement de fixation anormal chez 2 animaux. Prolactine plasmatique réduite. Aucun changement histopathologique lié au composé. Aucun effet sur le cholestérol plasmatique. Aucune modification ophtalmologique n'a été observée. |
| Macaque de Buffon | Orale/ gavage | 14 semaines | 3 | 6, 12, 24, 36, 48, 60, 84, 108, 132, 150, 180, 225, 285 et 350. Doses croissantes administrées à raison de 3 doses/jour. Une semaine à chaque palier posologique. | Sédation à compter de 24 mg/kg/jour, après quoi la durée et la gravité ont augmenté avec la dose, jusqu'à la prostration survenue à 225 mg/kg/jour. Les doses de 285 et 350 mg/kg/jour ont causé une baisse du poids corporel et de la consommation de nourriture, l'ataxie, une incidence accrue de prostration et la mort d'un animal à 350 mg/kg/jour. Réductions des globules rouges, de la bilirubine plasmatique, du cholestérol (20-40 % à 285 mg/kg) et de l'activité antéhypophysaire. Aucun changement histopathologique lié au composé. |
| Macaque de Buffon | Orale/ gavage | 56 semaines de traitement et 4 semaines de sevrage | 4 | 0, dose croissante pendant 4 semaines, puis 25, 100 et 225 mg/kg/jour à raison de 3 doses/jour | Incidence et gravité des changements comportementaux reliées à la dose. Aucun signe anormal à l'arrêt du médicament. Réduction de 40-60 % du cholestérol plasmatique à 225 mg/kg/jour avec présence de delta-8-cholestanol à 15 % du taux de cholestérol noté à 100 et à 225 mg/kg/jour. Pas d'opacité du cristallin. Changements mineurs du cristallin à toutes les doses sans pathologie cristallinienne. Élévation transitoire du taux de prolactine et hyperplasie mammaire légère (chez les mâles), taux de T ₃ réduits et légère hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à 100 et à 225 mg/kg/jour. Indices des globules rouges réduits et hépatomégalie avec hypertrophie hépatocytaire et dépôt de graisses à 225 mg/kg/jour. |

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

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

Reproduction et tératologie

Les résultats des études sur la reproduction et la tératologie effectuées avec la quétiapine chez des rats et des lapins sont présentés au tableau 7.

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

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

Pouvoir mutagène

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

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

| Espèce/ souche | Voie | Durée de l'étude | N ^{bre} / groupe | Dose (mg/kg/jour) | Faits saillants |
|---|-------|---|--|--|---|
| Rat Alpk:AP _i SD Segment I Fertilité du mâle | Orale | Mâles traités pendant 14 semaines au total | Génération F ₀ : 1 ^{er} accouplement : 100 M, 200 F, 25 M, 50 F/ groupe 2 ^e accouplement : 25 M, 50 F/ groupe (groupes I et IV seulement) | 0, 25, 50, 150 mâles uniquement, jusqu'à la fin de la 1 ^{ère} période d'accouplement | 1 ^{er} accouplement : Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques marqués à toutes les doses de quétiapine. Baisse de la fertilité chez les mâles recevant 150 mg/kg/jour (plus long intervalle pré-coïtal avec la deuxième femelle). 2 ^e accouplement : Effets sur la fertilité inversés, aucune différence entre les témoins et les animaux recevant la quétiapine. |
| Rat Alpk:AP _i SD Segment I Fertilité de la femelle | Orale | 9 mois Génération F ₀ : traités jusqu'au j14 précédant l'accouplement et jusqu'au j24 pp chez les animaux assignés à une portée | Génération F ₀ : 264 M/132 F 66 F/ groupe 33 M/ groupe - non traités Génération F ₁ : 239 F/120 M 50 F/groupe (49 groupe I) 25 M/ groupe | 0, 1, 10, 50 50 mg/kg/jour, dose réduite à 1 mg/kg/jour du j17 de gestation au j6 pp pour éviter de perdre la portée F ₁ génération non traitée | Inhibition du cycle œstral durant le traitement à base de 50 mg/kg/jour, les femelles ont eu des fausses gestations ou connu une prolongation du cycle œstral, une prolongation de l'intervalle pré-coïtal et une baisse du taux de gestation. Légère baisse du gain de poids corporel pendant la gestation et la lactation à la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction dans la génération F ₁ . |
| Rat Alpk:AP _i SD Segment II Tératologie | Orale | 21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation | Génération F ₀ : 22 F 22 F 22 F 22 F | | Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques adverses avec 50 et 200 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie des fœtus. Baisse du poids des fœtus à la dose de 200 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies spécifiques du squelette associées à une baisse du poids fœtal à la dose de 200 mg/kg/jour. |

| Espèce/ souche | Voie | Durée de l'étude | N ^{bre} / groupe | Dose (mg/kg/jour) | Faits saillants |
|---|-------|--|---|----------------------|--|
| Rat Crj: Wistar Segment II Tératologie | Orale | 21 jours; femelles traitées du j6 au j15 de la gestation | Génération F ₀ : 13 F/groupe | 0, 25, 50, 200 | Signes cliniques défavorables à tous les niveaux posologiques. Aucun effet sur la fonction reproductrice des mères ou le développement du fœtus, ni sur le comportement ou la fonction reproductrice des petits à toutes les doses. |
| Lapin Dutch Belted Segment II Tératologie | Orale | 28 jours; femelles traitées du j6 au j18 de la gestation | Génération F ₀ : 20 F 20 F 20 F 20 F | 0 25 50 100 | Baisse du gain de poids corporel et signes cliniques adverses à toutes les doses. Aucun effet sur la survie des fœtus. Poids fœtal réduit à la dose de 100 mg/kg/jour. Aucune anomalie fœtale majeure. Anomalies spécifiques du squelette associées à un poids fœtal réduit à la dose de 100 mg/kg/jour. |
| Rat/ Alpk:AP _f SD Segment III Péri- et Postnatal | Orale | 44 jours; traitées du j16 au j21 pp | Génération F ₀ : 20 F 20 F 20 F 20 F | 0 1 10 20 | Baisse du gain de poids corporel pendant les deux premières semaines de lactation chez les sujets recevant 20 mg/kg/jour. Aucun effet sur la survie ou le développement des petits. |

M = Mâle, F = Femelle

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

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

j17 = jour 17 de la gestation, jour du frottis positif pour le sperme = jour 1 de la gestation

j6 pp = jour 6 du post-partum, jour de la parturition = jour 1 du post-partum

j8 pp = jour 8 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum

j21 pp = jour 21 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum

j24 pp = jour 24 du post-partum, jour de la mise bas = jour 1 du post-partum

(pp = post-partum)