

TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT ET PRÉPARATIONS MAGISTRALES

Médicaments à base de quétiapine

RÉUNION D'ÉCHANGES

Mercredi 12 février 2025

PRÉSENTATION & OBJECTIFS DE LA RÉUNION

- **Huitième réunion d'échange sur les préparations magistrales en situation de pénuries :**

Les médicaments à base de quétiapine (Xeroquel LP et génériques) font l'objet de fortes tensions d'approvisionnement sur tous les dosages (50 mg LP, 300 mg LP et 400 mg LP) en raison d'un problème de production rencontré par le fabricant Pharmathen International, qui produit ce médicament pour plusieurs laboratoires (60% de part de marché).

Partager un état des lieux de la situation actuelle concernant les fortes tensions d'approvisionnement ou les ruptures d'approvisionnement des spécialités à base de quétiapine à libération prolongée dosées à 50 mg, 300 mg et 400 mg et la réalisation de préparations magistrales de quétiapine 100 mg et 150 mg à libération immédiate, gélules réalisées à partir de MPUP de quétiapine fumarate.

- **Avec :**

- **Officines sous traitantes**
- **ARS correspondantes**
- **EP de l'AP-HP**
- **DGS et ANSM**
- **Equipe projet : Sébastien Gallice, Fabien Bruno, Gervan Helary + Valérie Salomon, Martine Bouley, Roseline Mazet, Brigitte Rogeau.**

INFORMATIONS - QUETIAPINE

Informations déjà publiées sur le site de l'ANSM:

- Fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xeroquel LP et génériques) : premières conduites à tenir publiées sur le site de l'ANSM le 30/01/2024

Informations à venir :

- Une monographie Préparation magistrale Quétiapine 100 mg et 150 mg à libération immédiate – Gélules réalisées à partir de MPUP de Quétiapine fumarate
- Deux fiches d'utilisation de préparation magistrale (100 et 150 mg)
- Une recommandation de remplacement
- Un Minsante et DGS Urgent

01

**Point sur les tensions
d'approvisionnement en Quétiapine**

02

**Commandes de Quétiapine par les
pharmacies sous-traitantes**

03

**Monographie Préparation magistrale
Quétiapine 100 et 150 mg à libération
immédiate Gélules réalisées à partir de
MPUP de Quétiapine fumarate**

04

Contrôle qualité des préparations

05

**Deux fiches d'utilisation de préparation
magistrale (100 mg et 150 mg)**

06

**Recommandation de remplacement
des spécialités de quétiapine LP
vers les préparations magistrales
de quétiapine LI**

07

**Minsante et DGS Urgent – retour
d'informations vers les ARS et
ANSM**

08

**Dispositif de remontée
hebdomadaire des productions**

09

Points de discussion

01

Point sur les tensions
d'approvisionnement en
Quétiapine

02

Commandes de Quétiapine par
les pharmacies sous-traitantes

03

Monographie Préparation
magistrale Quétiapine 100 et
150 mg à libération immédiate
Gélules réalisées à partir de
MPUP de Quétiapine fumarate

Monographie Préparation magistrale Quétiapine 100 et 150 mg à libération immédiate

Gélules réalisées à partir de MPUP de Quétiapine fumarate

Arrière-plan technologique et référentiels réglementaires

- Ph. Eur. en vigueur
- Bonnes Pratiques de Préparation, ANSM, 2023
- Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques

QUETIAPINE 100 et 150 mg, gélules à libération immédiate

Classe pharmacothérapeutique : Antipsychotiques ; diazépines, oxazépines et thiazépines

Code ATC : N05AH04

La fabrication de ces gélules à libération immédiate est proposée dans le contexte de tension d'approvisionnement en spécialités adulte à libération prolongée à base de quétiapine, où tous les comprimés et tous les dosages de ce médicament d'intérêt thérapeutique majeur sont concernés. Du fait du changement de modalités de libération, des précautions sont à prendre.

DEFINITIONS

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

NA : Non applicable

Gélule de quétiapine : Ne contient pas moins de 90,0 % et pas plus de 110,0 % de la quantité attendue de quétiapine.

FORMULE ET DENOMINATION

Monographie de la quétiapine fumarate

Ph. Eur. en vigueur : 01/2017:2541

USP « Quetiapine Fumarate » : DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M72415_03_01

Monographie des gélules de quétiapine

Ph. Eur. en vigueur : inexistante

USP « Quetiapine tablets » DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M72420_05_01

FABRICATION

Matières premières

Matières premières	N° CAS	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Quétiapine (fumarate de)	[111974-72-2]	Quétiapine (fumarate de) (2541)
Silice colloïdale anhydre	[7631-86-9]	Silice colloïdale anhydre (0434)
Gélules vides en gélatine	NA	Capsules - Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016)

FORMULATION

Composition qualitative et quantitative

GELULES DE QUETIAPINE 100 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Quétiapine (fumarate de) (MPUP) Quantité correspondante en quétiapine	115,12 mg 100 mg
Silice colloïdale anhydre	1 mg
Gélules vides opaques en gélatine - Taille 2	NA

GELULES DE QUETIAPINE 150 MG

Matières premières	Pour 1 gélule
Quétiapine (fumarate de) (MPUP)	172,68 mg
Quantité correspondante en quétiapine	150 mg
Silice colloïdale anhydre	1,5 mg
Gélules vides opaques en gélatine - Taille 1	NA

1 g de quétiapine = 1,1512 g de fumarate de quétiapine
= 1,1512 g d'hémifumarate de quétiapine

Masse molaire du fumarate de quétiapine : 883 g/mol (cf. monographie Ph. Eur. (2541) correspondant à deux molécules de quétiapine associées à une molécule d'acide fumarique.

Masse molaire de l'hémifumarate de quétiapine : 441,45 g/mol correspondant à une molécule de quétiapine associée à une demi-molécule d'acide fumarique.

Masse molaire de la quétiapine : 383.5 g/mol (cf. Pubchem).

ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

Articles de conditionnement	N° Ph. Eur. (version en vigueur)
Pilulier cristal PEHD sans dessiccant ou verre ou autre article de conditionnement adapté étanche à l'humidité et ambré ou opaque	Ph. Eur. en vigueur : 3.2.2 Récipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique (30202)
Capsule d'inviolabilité pour pilulier PEHD ou autre article de conditionnement adapté	

PRODUCTION

Environnement proposé selon les étapes

Etapes	Local et équipement de protection minimum requis
Pesée des matières premières	Environnement non classé
Trituration si besoin	
Remplissage et fermeture des gélules	
Contrôle de l'uniformité de masse	
Conditionnement et étiquetage	

Protection du personnel

EDQM – Fiche de données de sécurité :

[EDQM_201600780_1.0_SDS_FR.pdf](#)

Classification selon la réglementation (CE) N° 1272/2008 (CLP)

H302 : Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4

H336 : Toxicité spécifique pour certains organes cibles – Exposition unique, catégorie 3, Effets narcotiques

Pictogramme :



Conseils de prudence (CLP)

P261 : Éviter de respirer les poussières.

P301+P312 - EN CAS D'INGESTION: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise.

Equipements de protection

Il appartient à chaque officine de réaliser une analyse de risque concernant les équipements de protection individuel et collectif.

Port de charlotte, blouse et sur-chaussures.

Masque, protection oculaire et gants adaptés au risque.

Mode opératoire

Les différentes étapes de fabrication doivent être réalisées consécutivement et de préférence par le même opérateur.

Les étapes sont les suivantes :

1. Respecter les règles d'habillage, d'hygiène et de protection.
2. Préparer le poste de travail, en tenant compte du matériel à utiliser.
3. Vérifier la propreté du matériel et le désinfecter avec un produit prévu à cet effet.
4. Définir le nombre de gélules à réaliser.
5. Monter le gélulier et disposer les gélules vides.
6. Peser le fumarate de quétiapine et la silice colloïdale anhydre sur une balance adaptée et qualifiée dans un contenant approprié.
7. Refermer le conditionnement de la MPUP immédiatement après usage.
8. Triturer la poudre jusqu'à obtention d'un mélange de poudre fin et homogène.

8. Remplir les gélules par arasage. La poudre remplit uniformément les gélules. Fermer les gélules.
9. Vérifier le nombre, la propreté et l'homogénéité des gélules.
10. Contrôler l'uniformité de masse selon un essai adapté de la Pharmacopée Européenne en vigueur.
11. Procéder au conditionnement extérieur de la préparation dans un contenant adapté.
12. Etiqueter le conditionnement.

L'ensemble de ces étapes est effectué dans le respect des règles générales d'hygiène, de qualité et de traçabilité applicables au préparatoire en accord avec les BPP en vigueur.

Caractères organoleptiques

Aspect de la poudre de fumarate de quétiapine : Poudre blanche ou sensiblement blanche.

Conservation

Les gélules de Quétiapine 100 et 150 mg (préparation terminée) sont stockées à température ambiante (15°C à 25°C) et dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. La durée de conservation des gélules de Quétiapine 100 et 150 mg est de 6 semaines et permettant la réalisation à l'avance des préparations.

Etiquetage

Se référer au décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, ainsi qu'au A12 du logigramme A présenté sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>).

Exemple d'étiquettes :

Gélule de Quétiapine 100 mg à Libération immédiate Gélule – Voie orale Quétiapine (sous forme fumarate 115,12 mg) 100 mg Silice colloïdale anhydre 1 mg <u>Boîte de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
A conserver à température ambiante		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

Gélule de Quétiapine 150 mg à Libération immédiate Gélule – Voie orale Quétiapine (sous forme fumarate 172,68 mg) 150 mg Silice colloïdale anhydre 1,5 mg <u>Boite de X gélules</u>	Lot 00000 Exp. 00/0000 Numéro d'enregistrement	Pharmacie Adresse
A conserver à température ambiante		
RESPECTER LES DOSES PRESCRITES		
Uniquement sur ordonnance		

En

cas de sous-traitance, rajouter le numéro d'ordonnancier et le nom de la pharmacie sous-traitante.

Essais

Les essais sont décrits dans la monographie Capsules – Capsules à enveloppe dure ou gélules (0016) de la Pharmacopée européenne.

L'essai d'uniformité de masse est effectué pour chaque lot fabriqué.

Essai d'uniformité de masse des préparations unidoses

Selon la Ph. Eur. en vigueur (Ph. Eur. 2.9.5 Uniformité de masse des préparations unidoses) :

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne.

Pour les gélules de Quétiapine 100 et 150 mg :

- au maximum 2 masses individuelles présentent par rapport à la masse moyenne un écart supérieur à 10 %
- aucune ne présente un écart supérieur à 20%.

ANNEXE 1 : Méthode de dosage et substances apparentées pour l'étude de stabilité

Méthode de dosage par chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29) :

Selon monographie USP «Quetiapine Fumarate» : DOI:

https://doi.org/10.31003/USPNF_M72415_03_01.

Méthode des substances apparentées par chromatographie liquide (Ph. Eur. 2.2.29) :

Selon monographie Ph. Eur. n° 2541 « Quétiapine (fumarate de) ».

04

Contrôle qualité des préparations

DISPOSITIF DE RECONTRÔLE AMOXICILLINE MPUP

- **Contexte :**

- ✓ Suite à la demande de la DGS en septembre 2023, l'établissement pharmaceutique de AP-HP/AGEPS a qualifié et acheté, après appel d'offre, 1800 kg d'un même lot (V353062) d'Amoxicilline trihydrate fabriquée par Centrient Pharma et fournie par Fagron
- ✓ En novembre 2024, 5 officines ont ouvert et utilisé les cartons de MPUP de 25 kg et 8 officines les pots de 1 kg déconditionnés.
- ✓ Nécessité de s'assurer de la qualité de cette MPUP après plusieurs mois d'ouverture et d'utilisation en vue de sa poursuite d'utilisation éventuelle.

- **Méthodologie de Recontrôle :**

- ✓ Définition d'un mode de prélèvement standardisé et représentatif : mode opératoire, flacons de prélèvements, bouchons, quantité, fiche d'envoi,
- ✓ Partage des contrôles entre EP de l'AP-HP (pots de 1 kg déconditionnés) et la Direction des Contrôles de l'ANSM (Cartons de 25 kg ouverts)
- ✓ Définition des paramètres et méthodes de contrôle avec un protocole commun aux 2 laboratoires

DISPOSITIF DE RECONTRÔLE AMOXICILLINE MPUP

- **Résultats MPUP Lot V353062 – Centrient** : *Fabriqué 10/2023 – Date de recontrôle 09/2028:*

	Pharmacie	Date 1ère Ouverture	Nombre d'ouvertures	Eau	Dosage (substance anhydre)	Substances Apparentées
	Spécifications monographie			11,5 % à 14,5 %	95,0 % à 102,0 %	Toute impureté ≤ 1 %
	Certificat Analyse Centrient			12,9 %	100,3 %	≤ 0,2%
FUTS CARTONS	Pharmacie Delpech	05/02/2024	5	13,2%	100,5 %	≤ 0,2%
	Pharmacie France Prep	29/04/2024	1	12,3 %	99,8 %	≤ 0,2%
	Pharmacie des Eaux Claires	15/04/2024	5	13,3 %	101,4 %	≤ 0,2%
	Pharmacie Maubeuge	25/03/2024	3	12,5 %	100,4 %	≤ 0,2%
	Pharmacie du Petit chantilly	25/03/2024	25	13,5%	100,7 %	≤ 0,2%
POTS	Pharmacie Montalembert (Clermont Ferrand)	06/06/2024	6	13,4%	100,6%	≤ 0,2%
	Pharmacie principale, Bully	25/06/2024	5	13,2%	100,2%	≤ 0,2%
	Pharmacie des Archers, Epernay	09/04/2024	-	13,2%	100,5%	≤ 0,2%
	Pharmacie Populaire, Montpellier	13/05/2024	16	13,2%	100,5%	≤ 0,2%
	Pharmacie du Bocage Mauleon	06/03/2024	3	13,3%	100,2%	≤ 0,2%
	Pharmacie des Acacias	29/02/2024	16	13,5%	100,7%	≤ 0,2%
	pharmacie de fenain	05/11/2024	1	13,4%	100,3%	≤ 0,2%

⇒ **Pas d'évolution significative après 9 mois d'ouverture des fûts cartons ou pots déconditionnés, même ouverts jusqu'à 25 ou 16 fois.**

DISPOSITIF AMOXICILLINE MPUP

- **Etat des lieux : MPUP achetée par l'EP de l'AP-HP et MPUP achetée par chaque officine**
- **Arrêt du dispositif semaine 9**

DISPOSITIF DE CONTRÔLE DES PREPARATIONS DE QUETIAPINE

- **Lot de validation :**

- ✓ Uniformité de masse (CHUGA)
- ✓ Pré-tests de dissolution à différents pH (CHUGA)
- ✓ Uniformité de teneur (ANSM - CTROL)
- ✓ Essai de dissolution (ANSM - CTROL)
- ✓ Essai de désintégration (ANSM - CTROL)

- **Lot produits par les officines**

- ✓ Analyse de dossiers de lot
 - Dossier à envoyer par chaque officine en S9 à preparations@ansm.sante.fr) objet du mail : quetiapine – dossier de lot– pharmacie XX
- ✓ Pour certaines officines : envoi d'un lot de 30 gélules + dossiers de lot : ANSM reviendra directement vers les officines
- ✓ Dosage et/ou Uniformité de teneur (ANSM - CTROL)

DISPOSITIF DE CONTRÔLE DES PRÉPARATIONS DE QUETIAPINE

- **Lot de stabilité : sur 4 mois**

- ✓ Dosage et/ou Uniformité de teneur (ANSM - CTROL) à J0
- ✓ Recherche d'impuretés et produits de dégradation à J0, M2, M4

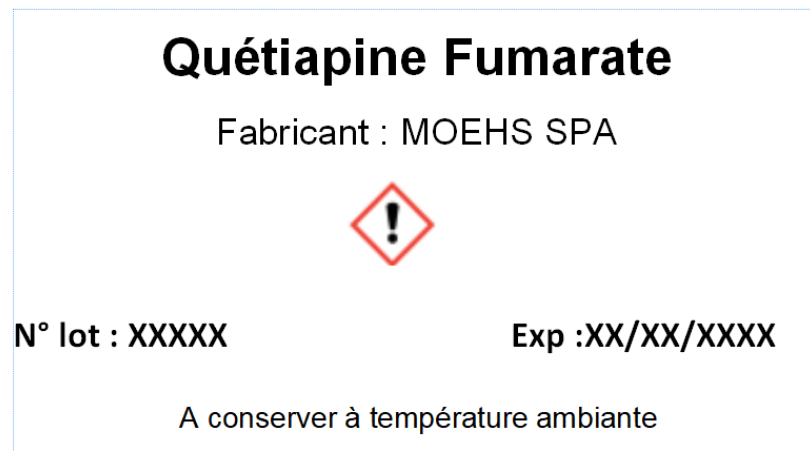
REPARTITION DE LA QUETIAPINE MPUP

- **MPUP**

- ✓ Fabricant : MOEHS SPA
- ✓ Grade : pharmaceutique, MC, conforme à la PE
- ✓ Conditionnement : 25 Kg

- **REPARTITION**

- ✓ Sachet aluminium/aluminium zippé
- ✓ Etiqueté



05

Deux fiches d'utilisation de
préparation magistrale
(100 mg et 150 mg)

FICHE D'UTILISATION DE PREPARATION MAGISTRALE

QUETIAPINE 100 mg gélule à libération immédiate

Ce médicament est un antipsychotique dont la substance active est le fumarate de quétiapine. Il a été préparé sous forme de gélules à libération immédiate en remplacement de médicaments à base de fumarate de quétiapine sous forme de comprimés à libération prolongée (LP) lorsque ceux-ci ne sont pas disponibles.

ATTENTION

Les préparations magistrales nécessitent de respecter la dose journalière prescrite.

1. Quelle est la particularité de ce médicament ?

Ce médicament est une préparation magistrale présentée en gélule. Chaque gélule contient 100 mg de quétiapine. Les gélules sont préparées par des pharmacies spécialisées.

2. Quelles sont les informations à connaître sur ce médicament ?

Pour une information plus complète, consultez la notice de la spécialité Xéroquel LP 300 mg, disponible sur la base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou en flashant ce QR code), ou celle de toute autre spécialité générique (Quétiapine LP) du même dosage.



ATTENTION

La quétiapine en gélules à libération immédiate peut augmenter les effets de somnolence et de vertiges, notamment au début du changement des comprimés à libération prolongée (LP) vers les gélules à libération immédiate, ou lors de la prise de ces gélules le matin. Signalez à votre médecin tout effet indésirable ou symptômes que vous jugez inhabituels ou si vous avez l'impression que le traitement n'agit pas comme d'habitude.

Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas d'outils ou de machines avant de savoir quels effets ces gélules auront sur vous.

3. Comment prendre ce médicament ?

Votre médecin ou pharmacien vous expliquera les modalités de prise des gélules à libération immédiate.

- Vous devez respecter la dose habituelle quotidienne en forme à libération prolongée (LP) prescrite par votre médecin, mais le moment de la prise peut être différent.

Par exemple : si vous prenez 400 mg de quétiapine LP par jour, il faudra prendre deux gélules 100 mg LI le matin et deux gélules de 100 mg LI le soir au coucher.

- La première dose de la formulation à libération immédiate doit être prise environ 24 heures après la dernière dose de la formulation à libération prolongée (LP).
- Le moment de prise dans la journée dépendra de la dose en forme à libération prolongée (LP) prescrite par votre médecin :
 - Prenez la dose complète en une prise le soir, si la dose prescrite par le médecin pour la forme à libération prolongée (LP) est de 300 mg ou moins ;
 - Prenez en deux prises (matin et soir au coucher) si la dose prescrite par le médecin pour la forme à libération prolongée (LP) est de 400 mg ou plus. Dans ce cas vous devrez respecter un intervalle de 8 à 12 heures entre les prises.
- Les gélules à libération immédiate sont réalisées à partir de la même substance active que les comprimés que vous prenez habituellement et a les mêmes effets. Cependant, la forme en gélule peut être absorbée de façon légèrement différente par l'organisme. **Si vous ressentez des changements ou des effets inhabituels, notamment des vertiges ou de la somnolence dans la journée, en particulier suite à la prise en forme à libération immédiate le matin, consultez votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien.**
- **Instructions concernant la prise de ce médicament :**
 - Avalez la gélule avec un verre d'eau sans l'ouvrir ;
 - Vous pouvez prendre vos gélules avec ou sans nourriture ;
 - Ne prenez pas de pamplemousse lorsque vous prenez les gélules de quétiapine. Il peut modifier l'activité du médicament ;
 - N'arrêtez pas la prise de vos gélules, même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin ne vous le dise ;
 - Respecter un intervalle de 8 à 12 heures entre les prises

4. Quelles sont les conditions de conservation et la durée de péremption de ce médicament ?

- Conditions de conservation :
 - Conserver à température ambiante (15°C à 25°C)
 - Conserver dans un endroit sec et à l'abri de la lumière
 - Tenir hors de la vue et de la portée des enfants
- Date de péremption :
 - Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur le pot/la boîte.

POUR TOUTE QUESTION, CONTACTEZ VOTRE PHARMACIEN OU VOTRE MEDECIN

Déclaration des effets indésirables

Si vous présentez un effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou directement via le système national de déclaration : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr



 Pour déclarer tout effet indésirable :
[www.signalement-sante.gouv.fr](https://signalement-social-sante.gouv.fr)

Pour vous informer sur ces médicaments :
www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

ansm

06

Recommandation de
remplacement des spécialités
de quétiapine LP vers les
préparations magistrales de
quétiapine LI

RECOMMANDATION

Établie en application du V de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5125-23, V ;

Considérant que les médicaments à base de quétiapine répondent à la définition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur tels que définis à l'article L.5111-4 du même code ;

Considérant les fortes tensions ou les ruptures d'approvisionnement des spécialités à base de quétiapine à libération prolongée (LP), dosées à 50 mg, 300 mg et 400 mg ;

Considérant enfin la nécessité de contribuer à garantir la prise en charge des patients devant bénéficier d'un tel traitement, et par conséquent qu'il y a lieu de permettre aux pharmaciens de remplacer la spécialité LP initialement prescrite par une préparation magistrale selon les recommandations ci-après si les spécialités LP sont en rupture de stock,

Recommande AUX PHARMACIENS :

Si la spécialité à libération prolongée (LP) initialement prescrite n'est pas disponible, le pharmacien peut, à titre exceptionnel et temporaire, délivrer une préparation magistrale en remplacement conformément au tableau ci-après sans que le patient présente une nouvelle ordonnance, sous réserve que le médicament délivré permette l'administration de la posologie prescrite.

Les préparations magistrales sont réalisées en gélule de 100 mg ou de 150 mg de quétiapine à libération immédiate (LI) selon la monographie publiée sur le site de l'ANSM.

Le pharmacien inscrit sur l'ordonnance la mention « préparation magistrale n° (numéro d'ordonnancier) à base de quétiapine en remplacement de la spécialité à base quétiapine prescrite selon la recommandation de l'ANSM ». Il inscrit également sur l'ordonnance la posologie correspondante.

Il informe, au moment de l'initiation du remplacement, le prescripteur de ce remplacement par tout moyen sécurisé à sa disposition, ainsi que le patient à qui il remet la fiche d'utilisation disponible sur le site internet de l'ANSM.

Le pharmacien peut consulter le médecin prescripteur pour obtenir des recommandations spécifiques ou des ajustements de la prescription ou équivalent.

Le profil d'exposition systémique à la quétiapine, influencé par le rythme d'administration et la différence de formulation (gélule LI vs comprimé LP), est par nature différent. Cette variation pharmacocinétique ne devrait pas entraîner de répercussions cliniques significatives, mais une vigilance accrue est recommandée durant la période de transition. Dès lors, le pharmacien doit donc conseiller au patient de voir son médecin en cas d'effet indésirable ou de symptôme clinique qu'il jugerait inhabituel lié à ce changement de médicament.

Le pharmacien doit indiquer au patient que la première dose de la formulation à libération immédiate doit être prise environ 24 heures après la dernière dose de la formulation à libération prolongée (LP).

Lorsque la dose de quétiapine à libération immédiate doit être prise en deux fois (matin et soir), il est également nécessaire d'attirer l'attention du patient :

- sur le risque de somnolence après la prise matinale du traitement et donc de déconseiller la conduite de véhicules avant de connaître sa sensibilité individuelle à ce risque ;
- sur le risque d'hypotension,
- et sur l'importance de respecter un intervalle de 8 à 12 heures entre les prises.

La quétiapine LI peut être prise en dehors ou pendant les repas.

Chez certains patients, notamment les personnes âgées, ceux à risque de présenter une hypotension orthostatique, une sédation, ou ceux traités par des médicaments agissant sur le système cardiovasculaire ou des médicaments déprimeurs du système nerveux central, la répartition des prises dans la journée pourra être ajustée.

Selon les données de la littérature, il est recommandé de maintenir la même dose totale quotidienne pour le passage de la forme LP à la forme LI. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

TABEAU D'EQUIVALENCE QUETIAPINE LP –QUETIAPINE à Libération immédiate (LI) :

Dose habituelle de quétiapine à libération prolongée (LP)	Equivalence Quétiapine à libération immédiate (LI)
Deux comprimés de 50 mg LP (100 mg) 1 fois/j	Une gélule de 100 mg LI le soir au coucher
Trois comprimés de 50 mg LP (150 mg) 1 fois/j	Une gélule de 150 mg LI le soir au coucher
Quatre comprimés de 50 mg LP (200 mg) 1 fois/j	Deux gélules de 100 mg LI le soir au coucher
Un comprimé de 300 mg LP 1 fois/j	Deux gélules de 150 mg LI le soir au coucher
Un comprimé de 400 mg LP 1 fois/j	Deux gélules 100 mg LI le matin et deux gélules de 100 mg LI le soir au coucher
Deux comprimés de 300 mg LP (600mg) 1 fois/j	Deux gélules de 150 mg LI le matin et deux gélules de 150 mg LI le soir au coucher
Deux comprimés de 400 mg LP (800 mg) 1 fois/j	Quatre gélules de 100 mg LI le matin et quatre gélules de 100 mg LI le soir au coucher

Source : National Health Service (NHS) - Antipsychotics – Prescribing Guideline V2.1 - Last Review date July 2024

<https://www.nottsapc.nhs.uk/media/h1rhdm51/antipsychotic-prescribing-guideline.pdf>

ansm

07

MINSANTE et DGS URGENT

MINSANTE / CORRUS

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

DATE : 11/02/2025

REFERENCE : MINSANTE N°2025_02

OBJET : MISE EN PLACE DE LA DISPENSATION À L'UNITÉ ET DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES DANS UN CONTEXTE DE FORTES TENSIONS EN QUÉTIAPINE

☒ **Pour action**

☒ **Pour information**

Mesdames, Messieurs,

L'attention des autorités sanitaires a été appelée sur les fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xeroquel® LP et génériques) en raison d'un problème de production rencontré par le fabricant Pharmathen International. Cette situation provoque des difficultés dans la prise en charge des patients avec troubles psychiatriques nécessitant ce traitement.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié sur son site internet un ensemble de mesures ainsi que des [conduites à tenir](#) à destination des prescripteurs et des pharmaciens. Ces informations seront mises à jour au fur et à mesure de l'évolution de la situation.

Dans l'objectif de faciliter la prise en charge des patients, deux dispositifs complémentaires aux mesures prises par l'ANSM sont déployés : la délivrance à l'unité des spécialités et les préparations magistrales en remplacement de ces spécialités.

La mise en œuvre de ces deux dispositifs se fera en deux temps, dès la semaine du 10/02 pour la **dispensation à l'unité** puis la semaine du 17/02, pour les **préparations magistrales** en remplacement des spécialités en rupture sous réserve de la finalisation d'une recommandation et d'une monographie publiées par l'ANSM.

1. Dispositif de délivrance à l'unité de la quétiapine 50mg LP, 300mg LP et 400mg LP

En application des articles L. 5123-8 et L. 5121-33-1 du code de la santé publique, la **dispensation à l'unité** est rendue :

- **obligatoire** pour le dosage LP 50 mg de quétiapine.
- **possible** pour les dosages LP 300mg et LP 400 mg de quétiapine.

Cette mesure vise à **adapter les délivrances au plus juste au regard du besoin des patients**, tout en offrant **plus de souplesse aux organisations locales**. Les recommandations suivantes sont faites aux pharmaciens :

- **Évaluer précisément les besoins** de chaque patient avant dispensation.
- **Informers les patients** sur cette mesure exceptionnelle et son impact sur la continuité de leur traitement.
- **Délivrer à l'unité** si ses stocks le lui permettent.

Pour rappel, la DAU doit s'effectuer dans les conditions prévues aux articles R. 5132-42-1 à R. 5132-42-7 du code de la santé publique. La facturation s'effectuera à l'unité, comme pour la délivrance à l'unité des antibiotiques.

Pour faciliter le recours à ce dispositif, le prescripteur peut indiquer le fractionnement des délivrances sur l'ordonnance (à l'instar des médicaments stupéfiants).

2. Préparations magistrales de gélules à libération immédiate de 100mg et 150mg en remplacement des spécialités à base de quétiapine : uniquement pour les dosages LP 300mg et LP 400 mg

Dans ce contexte, afin de contribuer à la continuité de la prise en charge des patients, certaines **officines autorisées**¹ par leurs ARS, dites « sous-traitantes », à réaliser des préparations magistrales pourront mettre en œuvre et proposer à d'autres officines des **préparations de quétiapine à libération immédiate** en remplacement des spécialités en rupture sur la base d'une recommandation de remplacement intégrant un tableau d'équivalence et une monographie, qui seront publiés sur le site de l'ANSM.

Pour accompagner cette production et de façon exceptionnelle, des **achats groupés de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)** sont effectués par certaines officines autorisées qui en assurent le **reconditionnement et la distribution** auprès d'autres officines autorisées, par dérogation à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique. En lien avec l'ANSM, vous veillerez à accompagner cette production.

Le contrôle de la préparation finie peut être réalisé par l'officine assurant la préparation ou par un laboratoire sous-traitant dans un cadre contractuel. L'officine tient à disposition de son ARS les dossiers de lot.

Des **monographies et des fiches d'utilisation/information** pour les patients ont été élaborées en lien avec les professionnels de santé pour la réalisation de formes adaptées de quétiapine. Un **tableau de correspondance** entre les **formes à libération prolongée** et les formes à libération immédiate, établi selon les données disponibles et notamment les recommandations de la NHS, est également mis à disposition des prescripteurs et dispensateurs (cf. annexe). Ces éléments seront diffusés sur le site de l'ANSM.

La **prise en charge de ces préparations** sera encadrée par un **arrêté** fixant le tarif et la base de remboursement de ces préparations magistrales conformément à l'article L. 162-16-4-6 du code de la sécurité sociale.

Une **recommandation de remplacement** sera établie par l'ANSM, en application du V. de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, afin de permettre au pharmacien, à titre exceptionnel et temporaire, de délivrer, une préparation magistrale de quétiapine de forme à libération immédiate en remplacement de la spécialité à libération prolongée initialement prescrite. Le pharmacien en informe le prescripteur dans les délais les plus brefs. Cette recommandation sera disponible sur le site de l'ANSM.

Les officines volontaires doivent informer leur ARS territorialement compétente ainsi que l'ANSM (preparations@ansm.sante.fr) de la mise en œuvre de ces préparations. Ces officines s'engagent à respecter les BPP, suivre la monographie précitée, mettre à disposition une fiche d'utilisation aux patients et transmettre à l'ANSM les quantités produites de façon hebdomadaire.

Un DGS-Urgent à destination des médecins, des sage-femmes, des infirmiers et des pharmaciens précise les modalités de déploiement de ces dispositifs.

Nous tenons à vous remercier pour votre implication et votre mobilisation.

Dr Grégory EMERY
Directeur Général de la Santé

Signé

ansm

ANNEXE – TABLEAU D'EQUIVALENCE QUETIAPINE LP –QUETIAPINE à Libération immédiate (LI)

Source : [National Health Service \(NHS\) - Antipsychotics – Prescribing Guideline V2.1 - Last Review date July 2024](#)

Dose habituelle de quétiapine à libération prolongée (LP)	Quétiapine à libération immédiate (LI)
200mg LP 1 fois/j	2 gélules de 100 mg LI le soir
300mg LP 1 fois/j	2 gélules de 150 mg LI le soir
400mg LP 1 fois/j	Deux gélules 100 mg LI le matin et deux gélules de 100 mg LI le soir
600mg LP 1 fois/j	Deux gélules de 150 mg LI le matin et deux gélules de 150 mg LI le soir
800mg LP 1 fois/j	Quatre gélules de 100 mg LI le matin et quatre gélules de 100 mg LI le soir

DGS-URGENT

DATE : 11/02/2025

REFERENCE : DGS-URGENT N°2025_05

**TITRE : MISE EN PLACE DE LA DISPENSATION A L'UNITÉ ET DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES
DANS UN CONTEXTE DE FORTES TENSIONS EN QUÉTIAPINE**

Professionnels ciblés

☐ Tous les professionnels

☒ Professionnels ciblés (cf. liste ci-dessous)

- ☐ Chirurgien-dentiste
- ☐ Ergothérapeute
- ☐ Manipulateur ERM
- ☒ Médecin-autre spécialiste
- ☒ Infirmier
- ☐ Masseur Kinésithérapeute
- ☒ Médecin généraliste

- ☐ Audioprothésiste
- ☐ Autre professionnel de santé
- ☐ Orthopédiste-Orthésiste
- ☐ Pédicure-Podologue
- ☐ Opticien-Lunetier
- ☐ Orthoptiste
- ☐ Orthophoniste

- ☐ Podo-Orthésiste
- ☒ Sage-femme
- ☐ Diététicien
- ☒ Pharmacien
- ☐ Psychomotricien
- ☐ Orthoprothésiste
- ☐ Technicien de laboratoire médical

Zone géographique

☒ National

☐ Territorial

Mesdames, Messieurs,

L'attention des autorités sanitaires a été appelée sur les fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (Xeroquel® LP et génériques) en raison d'un problème de production rencontré par le fabricant Pharmathen International.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [a publié sur son site internet les conduites à tenir à destination des prescripteurs et des pharmaciens](#). Ces informations seront actualisées au fur et à mesure de l'évolution de la situation.

Les recommandations en matière de prescription élaborées en concertation avec les sociétés savantes (Collège National des Universitaires de Psychiatrie et Conseil National Professionnel de Psychiatrie notamment), sont les suivantes :

- **Ne pas prescrire de quétiapine en dehors des indications prévues** par son autorisation de mise sur le marché. Nous rappelons que la prise en charge de l'insomnie ne fait pas partie de ces indications.
- **Ne plus initier de traitement par quétiapine à libération prolongée (LP), sauf pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble bipolaire.**
- **Pour les autres indications, que ce soit les patients en cours de traitement ou en initiation de traitement, privilégier les alternatives thérapeutiques mentionnées sur le site de l'ANSM.**

Afin de préserver les unités disponibles et ainsi de permettre aux patients de poursuivre leur traitement dans l'attente d'une consultation, deux dispositifs complémentaires sont déployés :

- Dès la semaine du 10 février, la **délivrance à l'unité** des spécialités de quétiapine ;
- La semaine du 17 février, pour les cas où il ne peut être prescrit d'alternative thérapeutique, **des préparations magistrales de quétiapine à libération immédiate en remplacement de ces spécialités LP, sur la base d'une recommandation de remplacement, d'une monographie et d'un tableau d'équivalence** qui seront mis en ligne sur le site de l'ANSM.

Vous pourrez avoir recours à ces dispositifs en fonction de vos besoins selon le cadre défini ci-dessous.

1. **Dispositif de délivrance à l'unité (DAU) de la quétiapine LP 50mg, LP 300mg et LP 400mg**

a. **A destination des pharmaciens :**

Par arrêtés, le dispositif de délivrance à l'unité est rendu **OBLIGATOIRE** pour la forme LP 50 mg, notamment en raison des fortes tensions qui touchent spécifiquement ce dosage, et **POSSIBLE** pour les formes LP 300 et 400 mg.

La délivrance à l'unité est mise en place afin de donner un outil de régulation aux pharmaciens pour les spécialités à base de quétiapine, en lien avec les besoins de leurs patients, dans ce contexte de rupture d'approvisionnement.

Pour rappel, la DAU doit s'effectuer dans les conditions prévues aux articles R. 5132-42-1 à R. 5132-42-7 du code de la santé publique. Dans ce cadre, les pharmaciens pourront effectuer un déconditionnement et dispenser une seule plaquette de 10 comprimés au patient.

La facturation s'effectuera à l'unité, [comme pour la délivrance à l'unité des antibiotiques](#).

b. **A destination des prescripteurs :**

Pour faciliter le recours à ce dispositif, le prescripteur peut indiquer le fractionnement des délivrances sur l'ordonnance (à l'instar des médicaments stupéfiants).

2. **Préparations magistrales (PM) de gélules à libération immédiate de 100mg et 150mg de quétiapine : uniquement pour les dosages 300 mg LP et 400 mg LP.**

Dans ce contexte de ruptures d'approvisionnement et afin d'en limiter l'impact sur la prise en charge des patients, il a été décidé de déclencher un **dispositif de préparations magistrales de quétiapine à libération immédiate** (gélules de 100mg LI et 150mg LI) en remplacement des spécialités en rupture **sur la base d'une recommandation de remplacement intégrant un tableau d'équivalence et une monographie** qui seront publiés sur le site de l'ANSM.

a. **A destination des pharmaciens :**

La recommandation de remplacement permet au pharmacien, à titre exceptionnel et temporaire, de délivrer une **préparation magistrale de quétiapine de forme à libération immédiate en remplacement de la spécialité à libération prolongée initialement prescrite**. Cette recommandation sera disponible sur le site de l'ANSM.

Dès lors que vous procédez à ce remplacement, nous vous rappelons que **vous devez obligatoirement prévenir le prescripteur**.

Afin de vous accompagner dans le remplacement des formes à libération prolongée par des formes à libération immédiate, l'ANSM met à votre disposition un **tableau d'équivalence établi selon les données disponibles (cf. annexe)**.

Vous devez conseiller au patient de voir son médecin en cas d'effet indésirable ou de symptômes cliniques qu'il jugerait inhabituel liés à ce changement de médicament.

Lorsque la dose de quétiapine à libération immédiate doit être prise en deux fois (matin et soir), il est également nécessaire d'attirer l'attention du patient :

- sur le risque de somnolence après la prise matinale du traitement et donc d'éviter la conduite de véhicules ;
- sur le risque d'hypotension,
- et sur l'importance de respecter un intervalle de 8 à 12 heures entre les prises.

La quétiapine LI peut être prise en dehors ou pendant les repas.

En pratique, les préparations pourront être réalisées par vos pharmacies sous-traitantes habituelles.

La prise en charge de ces préparations magistrales sera encadrée par un arrêté fixant le tarif et la base de remboursement.

b. A destination des prescripteurs :

En l'absence d'alternative thérapeutique, pour faciliter le recours à ce dispositif, **l'ANSM demande aux prescripteurs d'indiquer sur l'ordonnance, l'équivalent posologique en quétiapine LI** conformément au tableau en annexe qui sera également publié sur le site de l'ANSM.

Une adaptation du traitement peut être envisagée, au cas par cas selon la tolérance et l'efficacité.

Je vous remercie de la bonne prise en compte de ces informations et de votre mobilisation pour faire face à ces tensions d'approvisionnement. Nous vous tiendrons informés de toute évolution de la situation et des conduites à tenir.

Dr Grégory EMERY
Directeur Général de la
Santé

Signé

08

Dispositif de remontée
hebdomadaire des productions

Remontée hebdomadaire du nombre de préparations magistrales réalisées (dosage 100 mg et 150 mg) par les pharmacies sous-traitantes.

Remplissage du doodleDrive (le même que celui utilisé pour l'amoxicilline) tous les Lundis matins.

09

Points de discussion

Merci
pour votre
attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.