

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

19/109

MM-30628
BSA-1918/19

PRODUCT: SEROQUEL XR 300 MG

CARTON



BLISTER



Rx Thuốc bán theo đơn

SEROQUEL XR®

Quetiapin fumarat

Viên nén phóng thích kéo dài

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên SEROQUEL XR 50 mg chứa 50 mg quetiapin (dạng quetiapin fumarat).

Mỗi viên SEROQUEL XR 200 mg chứa 200 mg quetiapin (dạng quetiapin fumarat).

Mỗi viên SEROQUEL XR 300 mg chứa 300 mg quetiapin (dạng quetiapin fumarat).

Thành phần tá dược:

Tá dược với tác dụng đã biết:

Mỗi viên SEROQUEL XR 50 mg chứa 119 mg lactose (khan).

Mỗi viên SEROQUEL XR 200 mg chứa 50 mg lactose (khan).

Mỗi viên SEROQUEL XR 300 mg chứa 47 mg lactose (khan).

Nhân viên: Cellulose vi tinh thể; natri citrat; lactose monohydrat; magnesi stearat; hypromellose 2280.

Bao viên: Hypromellose 2910; macrogol (polyethylen glycol 400); titan dioxyd(E171); oxyd sắt vàng (E172) (viên nén 50 mg, 200 mg, 300 mg); oxyd sắt đỏ (E172) (viên nén 50 mg).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài.

50 mg: Viên màu hồng đào, 2 mặt lõm có dạng hình nang, được khắc chữ XR50.

200 mg: Viên màu vàng, 2 mặt lõm có dạng hình nang, được khắc chữ XR200.

300 mg: Viên màu vàng nhạt, 2 mặt lõm có dạng hình nang, được khắc chữ XR300.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Seroquel XR được chỉ định trong:

- Điều trị bệnh tâm thần phân liệt
- Điều trị rối loạn lưỡng cực
 - o Điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng trong rối loạn lưỡng cực.
 - o Điều trị các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực.
 - o Ngăn ngừa sự tái phát các cơn hưng cảm hoặc trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực đã đáp ứng trước đó với trị liệu quetiapin.
- Điều trị bổ sung các cơn trầm cảm lớn ở bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu (MDD) chưa đáp ứng tốt với thuốc chống trầm cảm đơn trị liệu (xem phần “*Đặc tính dược lực học*”). Bác sĩ lâm sàng nên xem xét dữ liệu an toàn của thuốc Seroquel XR trước khi bắt đầu điều trị (xem phần “*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*”).
- Điều trị rối loạn lo âu toàn thể (GAD).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Có các chế độ liều dùng khác nhau cho mỗi chỉ định. Do đó phải đảm bảo bệnh nhân được thông tin rõ ràng về liều dùng thích hợp cho tình trạng của mình.

Seroquel XR được chỉ định liều 1 lần trong ngày, không uống thuốc kèm với thức ăn (tối thiểu dùng thuốc 1 giờ trước bữa ăn). Nên nuốt nguyên viên thuốc, không được bẻ đôi, nhai hay nghiền.

Người lớn:

Điều trị tâm thần phân liệt và các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng trong rối loạn lưỡng cực

Nên dùng Seroquel XR ít nhất một giờ trước bữa ăn. Liều trị liệu khởi đầu là 300 mg (ngày 1), 600 mg (ngày 2). Liều khuyến cáo hàng ngày là 600 mg, tuy nhiên nếu được chứng minh trên lâm sàng liều có thể tăng lên 800mg/ngày. Nên điều chỉnh liều trong khoảng liều có hiệu quả từ 400 mg đến 800 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Không cần chỉnh liều khi điều trị duy trì đối với bệnh tâm thần phân liệt.

Điều trị các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực

Nên uống Seroquel XR trước khi đi ngủ. Tổng liều mỗi ngày trong 4 ngày đầu điều trị là 50 mg (Ngày 1), 100 mg (Ngày 2), 200 mg (Ngày 3) và 300 mg (Ngày 4). Liều khuyến cáo mỗi ngày là 300 mg. Qua các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận nhóm sử dụng liều 600 mg có lợi ích hơn nhóm sử dụng liều 300 mg (xem phần “*Đặc tính dược lực học*”). Một số bệnh nhân cá biệt có thể có thêm lợi ích khi sử dụng liều 600 mg. Liều khởi đầu cao hơn 300 mg nên được chỉ định bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lưỡng cực. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy có thể xem xét giảm liều cho một số bệnh nhân cá biệt xuống còn tối thiểu 200 mg khi có quan ngại về dung nạp thuốc.

Ngăn ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực

Trong điều trị dự phòng tái phát các cơn hưng cảm, phối hợp trầm cảm và hưng cảm hoặc trầm cảm, bệnh nhân đã đáp ứng với Seroquel XR trong điều trị cấp tính rối loạn lưỡng cực nên tiếp tục sử dụng cùng liều đang dùng trước khi đi ngủ. Có thể điều chỉnh liều Seroquel XR tùy đáp ứng và dung nạp của từng bệnh nhân trong mức 300 mg - 800 mg/ngày. Điều quan trọng là nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong điều trị duy trì.

Điều trị hỗ trợ các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn trầm cảm chủ yếu

Nên uống Seroquel XR trước khi đi ngủ. Liều trị liệu khởi đầu là 50 mg cho ngày 1 và 2, và 150 mg cho ngày 3 và 4. Hiệu quả chống trầm cảm được ghi nhận ở liều 150 và 300 mg/ngày trong các thử nghiệm ngắn hạn cho liệu pháp hỗ trợ (với amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline và venlafaxine – xem phần “*Đặc tính dược lực học*”) và ở liều 50 mg/ngày trong các thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn. Có sự gia tăng nguy cơ các phản ứng ngoại ý ở liều cao hơn. Bác sĩ lâm sàng nên đảm bảo sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, bắt đầu với liều 50 mg/ngày. Nhu cầu tăng liều từ 150 mg/ngày lên 300 mg/ngày nên dựa trên kết quả đánh giá của từng bệnh nhân.

Điều trị rối loạn lo âu toàn thể

Nên khởi đầu với liều 50 mg cho ngày 1 và 2, tăng lên đến 150 mg cho ngày 3 và 4. Điều chỉnh liều tiếp theo trong khoảng liều khuyến cáo từ 50 mg đến 150 mg /ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Hiệu quả của Seroquel XR đã được chứng minh trong khoảng liều từ 50 mg đến 300 mg/ngày, tuy nhiên không ghi nhận nhóm sử dụng liều 300 mg có lợi ích hơn nhóm sử dụng liều 150 mg (xem phần “*Đặc tính dược lực học*”). Không khuyến cáo sử dụng liều trên 150 mg/ngày.

Trong điều trị duy trì rối loạn lo âu toàn thể, liều có hiệu quả trong điều trị khởi đầu nên được tiếp tục. Có thể điều chỉnh liều trong khoảng liều khuyến cáo tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Chuyển từ Seroquel dạng viên nén phóng thích nhanh:

Để thuận tiện, bệnh nhân đang điều trị bằng Seroquel dạng viên nén phóng thích nhanh uống liều nhiều lần trong ngày có thể chuyển sang sử dụng Seroquel XR liều một lần duy nhất trong ngày với tổng liều mỗi ngày tương đương. Có thể chỉnh liều cho từng cá nhân nếu cần.

Người cao tuổi:

Cũng như các thuốc chống loạn thần và thuốc chống trầm cảm khác, cần thận trọng khi sử dụng Seroquel XR ở người cao tuổi, đặc biệt trong giai đoạn khởi đầu điều trị. Tốc độ điều chỉnh liều Seroquel XR có thể cần phải chậm hơn và tổng liều điều trị mỗi ngày thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Độ thanh thải trung bình quetiapin trong huyết tương giảm 30-50% ở bệnh nhân cao tuổi so với ở bệnh nhân trẻ tuổi. Nên khởi đầu với liều 50 mg/ngày cho bệnh nhân cao tuổi. Có thể tăng liều từng nấc 50 mg/ngày cho đến khi đạt liều có hiệu quả tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Ở bệnh nhân cao tuổi có các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn trầm cảm chủ yếu, nên khởi đầu với liều 50 mg cho ngày 1-3, tăng lên đến 100 mg từ ngày 4 và 150 mg từ ngày 8. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, bắt đầu với liều 50 mg/ngày. Dựa vào đánh giá trên từng bệnh nhân, nếu cần tăng liều đến 300 mg/ngày thì không nên tăng trước ngày 22 của điều trị.

Hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhân >65 tuổi bị các cơn trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực chưa được đánh giá.

Trẻ em:

Không khuyến cáo sử dụng Seroquel XR cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng thuốc cho nhóm bệnh nhân ở độ tuổi này. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược được trình bày trong phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”, “Tác dụng không mong muốn”, “Đặc tính dược lực học” và “Đặc tính dược động học”.

Suy thận:

Không cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

Quetiapin được chuyển hóa chính ở gan. Do đó, nên sử dụng thận trọng Seroquel XR ở bệnh nhân suy gan, đặc biệt khi khởi đầu trị liệu. Bệnh nhân suy gan nên được khởi đầu với liều 50 mg/ngày. Có thể tăng liều từng nấc 50 mg/ngày đến liều hiệu quả tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng Seroquel XR cho bệnh nhân quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng phối hợp với thuốc ức chế cytochrom P450 3A4, như thuốc ức chế HIV-protease, thuốc kháng nấm nhóm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon (xem thêm phần “Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác”).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Vì Seroquel XR có một vài chỉ định, dữ liệu an toàn nên được xem xét tùy theo chẩn đoán trên từng bệnh nhân và liều đang sử dụng.

Hiệu quả và tính an toàn dài hạn ở bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu chưa được đánh giá trong điều trị hỗ trợ, tuy nhiên hiệu quả và tính an toàn dài hạn đã được đánh giá trên bệnh nhân người lớn trong đơn trị liệu (xem phần “Đặc tính dược lực học”).

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân ở độ tuổi này. Các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin cho thấy ngoài các dữ liệu an toàn đối với người lớn đã được xác định (xem phần “Tác dụng không mong muốn”), một số các biến cố ngoại ý xảy ra ở trẻ em và trẻ vị thành niên với tần suất cao hơn so với ở người lớn (tăng cảm giác thèm ăn, tăng nồng độ prolactin huyết thanh, nôn, viêm mũi và ngứa), hoặc có tác động khác ở trẻ em và trẻ vị thành niên (triệu chứng ngoại tháp và kích thích) và xác định một biến cố ngoại ý mới (tăng huyết áp) chưa ghi nhận qua các thử nghiệm



trên người lớn trước đây. Các thay đổi về xét nghiệm chức năng tuyến giáp cũng được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên.

Ngoài ra, các ảnh hưởng về an toàn dài hạn của trị liệu quetiapin đối với sự tăng trưởng và trưởng thành chỉ mới được nghiên cứu trong giới hạn 26 tuần. Chưa rõ ảnh hưởng dài hạn đối với sự phát triển nhận thức và hành vi.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược sử dụng quetiapin cho bệnh nhân trẻ em và trẻ vị thành niên, quetiapin liên quan đến tăng tần suất triệu chứng ngoại tháp (EPS) so với giả dược ở bệnh nhân điều trị tâm thần phân liệt và cơn hưng cảm do rối loạn lưỡng cực (xem phần "*Tác dụng không mong muốn*").

Tự tử/ có ý nghĩ tự tử hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi

Trầm cảm liên quan đến tăng nguy cơ có ý nghĩ tự tử, tự hủy hoại và tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này tồn tại kéo dài cho đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể. Do có thể chưa có cải thiện trong vài tuần đầu điều trị hoặc lâu hơn, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận cho đến khi bệnh được cải thiện đáng kể. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ tự tử có thể gia tăng ở giai đoạn sớm trong quá trình hồi phục bệnh. Ngoài ra, bác sĩ trị liệu nên xem xét nguy cơ có thể xảy ra các biến cố liên quan đến tự tử sau khi ngưng đột ngột điều trị quetiapin, do các yếu tố nguy cơ đã được biết của bệnh đang điều trị.

Các tình trạng về tâm thần khác được chỉ định dùng quetiapin cũng có thể liên quan đến tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự tử. Ngoài ra, các tình trạng này có thể xảy ra đồng thời với các cơn trầm cảm lớn. Do đó, nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có các rối loạn tâm thần khác giống như khi điều trị cho bệnh nhân có các cơn trầm cảm lớn.

Bệnh nhân có tiền sử các biến cố liên quan đến tự tử, hoặc bệnh nhân có nhiều khả năng có ý nghĩ tự tử trước khi bắt đầu điều trị được ghi nhận có nguy cơ có ý nghĩ tự tử hoặc cố gắng tự tử cao, và nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Một phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược thực hiện với các thuốc chống trầm cảm trên bệnh nhân người lớn bị các rối loạn về tâm thần cho thấy ở bệnh nhân dưới 25 tuổi có sự gia tăng nguy cơ hành vi tự tử ở nhóm sử dụng các thuốc chống trầm cảm so với nhóm giả dược.

Kết hợp với điều trị bằng thuốc, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ nhất là các bệnh nhân có nguy cơ cao. Bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi tất cả các tình trạng lâm sàng xấu đi, hành vi hoặc ý nghĩ tự tử hoặc thay đổi hành vi bất thường và tìm hỗ trợ y tế ngay khi các triệu chứng này xuất hiện.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên các bệnh nhân bị các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực, sự tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự tử đã được ghi nhận ở các bệnh nhân người lớn (dưới 25 tuổi) điều trị với quetiapin so với bệnh nhân sử dụng giả dược (3,0% so với 0%, theo thứ tự). Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu, tần suất các biến cố liên quan đến tự tử đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân người lớn (dưới 25 tuổi) là 2,1% (3/44) ở nhóm điều trị với quetiapin và 1,3% (1/75) ở nhóm sử dụng giả dược.

Nguy cơ chuyển hóa

Với nguy cơ có thể quan sát được về tình trạng chuyển hóa xấu đi như thay đổi về cân nặng, glucose huyết (xem phần "*Tăng glucose huyết*") và lipid đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, nên đánh giá thông số chuyển hóa của bệnh nhân vào lúc bắt đầu điều trị và theo dõi sự thay đổi thông số này trong suốt quá trình điều trị. Việc các thông số trở nên xấu đi nên được kiểm soát lâm sàng thích hợp (xem phần "*Tác dụng không mong muốn*").

Triệu chứng ngoại tháp

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, quetiapin liên quan đến sự tăng tần suất các triệu chứng ngoại tháp (EPS) so với giả dược ở bệnh nhân người lớn điều trị cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu (xem phần "*Tác dụng không mong muốn*") và

“Đặc tính dược lực học”).

Sử dụng quetiapin có thể gây chứng bồn chồn, biểu hiện bởi sự khó chịu chủ quan hoặc bồn chồn không yên và cần thay đổi vị trí cơ thể liên tục kèm theo không thể ngồi hoặc đứng yên. Triệu chứng này xuất hiện chủ yếu trong vài tuần đầu điều trị. Ở bệnh nhân xảy ra các triệu chứng này, có thể bắt lợi khi tăng liều.

Rối loạn vận động muộn (tardive dyskinesia)

Khi có bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng rối loạn vận động tự ý muộn nào, nên cân nhắc việc giảm liều hay ngưng thuốc quetiapin. Các triệu chứng rối loạn vận động muộn có thể gia tăng hoặc xấu đi sau khi ngưng trị liệu (xem phần *“Tác dụng không mong muốn”*).

Buồn ngủ và chóng mặt

Điều trị với quetiapin có thể gây buồn ngủ và các triệu chứng liên quan, như ngầy ngật (xem *“Tác dụng không mong muốn”*). Trong các nghiên cứu lâm sàng về điều trị bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu, buồn ngủ thường xuất hiện trong 3 ngày đầu điều trị và chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân bị buồn ngủ trầm trọng có thể cần tái khám thường xuyên hơn, tối thiểu trong vòng hai tuần kể từ khi có triệu chứng buồn ngủ hoặc cho đến khi triệu chứng này được cải thiện và có thể cần cân nhắc việc ngưng điều trị.

Hạ huyết áp thể đứng

Điều trị với quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng và chóng mặt (xem phần *“Tác dụng không mong muốn”*) giống như buồn ngủ, các triệu chứng này thường xuất hiện trong giai đoạn chỉnh liều ban đầu. Điều này có thể làm tăng tần suất xảy ra các tổn thương bất ngờ (té ngã) đặc biệt ở đối tượng bệnh nhân cao tuổi. Do đó, nên khuyên bệnh nhân thận trọng đến khi quen với các tác dụng có thể có của thuốc.

Quetiapin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, hoặc các tình trạng khác có thể gây hạ huyết áp. Nên cân nhắc giảm liều hoặc chỉnh liều từ từ nếu xảy ra hạ huyết áp thể đứng, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh tim mạch.

Hội chứng ngưng thở khi ngủ

Hội chứng ngưng thở khi ngủ đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng quetiapin. Thận trọng khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm tác động trên hệ thần kinh trung ương và người có tiền sử hoặc có nguy cơ bị hội chứng ngưng thở khi ngủ, như người thừa cân/ béo phì hoặc nam giới.

Co giật

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, không có sự khác biệt về tần suất cơn co giật giữa các bệnh nhân sử dụng quetiapin và nhóm giả dược (placebo). Chưa có dữ liệu về tần suất cơn co giật trên bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật. Tương tự như các thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi sử dụng để điều trị cho bệnh nhân có tiền sử co giật (xem phần *“Tác dụng không mong muốn”*).

Hội chứng ác tính do thuốc an thần

Hội chứng ác tính do thuốc an thần có liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc chống loạn thần, kể cả quetiapin (xem phần *“Tác dụng không mong muốn”*). Các biểu hiện lâm sàng bao gồm tăng thân nhiệt quá mức, thay đổi trạng thái tâm thần, co cứng cơ, hệ thần kinh tự chủ không ổn định và tăng creatin phosphokinase. Trong trường hợp này, nên ngưng dùng quetiapin và có biện pháp điều trị thích hợp.

Giảm bạch cầu trung tính và bạch cầu hạt trầm trọng

Giảm bạch cầu trung tính trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính $<0,5 \times 10^9/L$) được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng về quetiapin. Hầu hết các trường hợp giảm bạch cầu trung tính trầm trọng xảy ra trong vài tháng đầu điều trị với quetiapin. Không có mối liên hệ rõ rệt với liều dùng. Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy có một vài trường hợp tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể gây ra giảm bạch cầu trung tính bao gồm: lượng bạch cầu thấp trước đó và tiền sử giảm

VNRAS

bạch cầu trung tính do thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp xảy ra ở bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ trước đó. Nên ngưng chỉ định quetiapin ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $<1,0 \times 10^9/L$. Nên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng và lượng bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân này (cho đến khi lượng bạch cầu trung tính vượt quá $1,5 \times 10^9/L$) (xem phần “*Đặc tính dược lực học*”).

Cần xem xét việc giảm bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng hoặc sốt, đặc biệt khi thiếu các yếu tố nguy cơ rõ ràng, và nên được điều trị lâm sàng thích hợp.

Nên khuyên bệnh nhân báo cáo ngay khi có các dấu hiệu/triệu chứng của giảm bạch cầu hạt hoặc nhiễm trùng (như sốt, suy nhược, hôn mê, hoặc đau họng) trong suốt quá trình điều trị với Seroquel. Những bệnh nhân này cần được kiểm tra kịp thời số lượng bạch cầu (WBC) và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC), đặc biệt khi thiếu các yếu tố nguy cơ.

Tác dụng ức chế đối giao cảm (muscarinic)

Norquetiapin, chất chuyển hóa có hoạt tính của quetiapin, có ái lực trung bình đến mạnh đối với nhiều phân nhóm thụ thể muscarinic. Điều này góp phần tạo nên các phản ứng ngoại ý phản ánh tác dụng ức chế đối giao cảm khi dùng quetiapin ở liều khuyến cáo, khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế đối giao cảm khác, và khi dùng quá liều. Thận trọng khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ức chế đối giao cảm (muscarinic). Thận trọng khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân đang được chẩn đoán hoặc có tiền sử bí tiểu, phì đại tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng, tắc ruột hoặc những bệnh liên quan, tăng nhãn áp hoặc tăng nhãn áp góc hẹp. (xem phần “*Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*”, “*Tác dụng không mong muốn*”, “*Quá liều và cách xử trí*”, “*Đặc tính dược lực học*”).

Tương tác thuốc

Xem thêm phần “*Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*”.

Sử dụng đồng thời quetiapin với các thuốc gây cảm ứng men gan mạnh như carbamazepin hay phenytoin có thể làm giảm đáng kể nồng độ quetiapin trong huyết tương, và vì thế làm giảm hiệu quả trị liệu. Ở các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc gây cảm ứng men gan, việc chỉ định quetiapin chỉ nên thực hiện sau khi bác sĩ trị liệu cân nhắc lợi ích khi trị liệu bằng quetiapin lớn hơn các nguy cơ do ngưng sử dụng thuốc gây cảm ứng men gan. Điều quan trọng là nên ngưng từ từ thuốc gây cảm ứng men gan, và nếu cần thì thay thế bằng một thuốc khác không gây cảm ứng men gan (ví dụ như natri valproat).

Cân nặng

Tăng cân đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với quetiapin, và nên được theo dõi và kiểm soát lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*” và “*Đặc tính dược lực học*”).

Tăng glucose huyết

Đã ghi nhận những trường hợp hiếm gặp tăng glucose huyết và/hoặc xuất hiện hoặc nặng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi liên quan đến nhiễm keto-acid hoặc hôn mê, kể cả vài trường hợp gây tử vong (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”). Trong vài trường hợp, tăng cân trước đó đã được ghi nhận là yếu tố nguy cơ. Cần có chế độ theo dõi lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng các thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào kể cả quetiapin nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng tăng glucose huyết (như khát nhiều, đa niệu, ăn nhiều và mệt mỏi) và bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ gây đái tháo đường nên được theo dõi định kỳ để tránh tình trạng kiểm soát glucose xấu đi. Nên theo dõi cân nặng định kỳ.

Lipid

Tăng triglycerid, LDL và cholesterol toàn phần, và giảm HDL cholesterol đã được ghi nhận qua các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”). Các thay đổi về lipid cần phải được xử trí khi có yêu cầu lâm sàng.

Kéo dài khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng và sử dụng theo Tóm tắt đặc tính sản phẩm, không có mối liên quan giữa quetiapin và sự gia tăng kéo dài khoảng QT tuyệt đối. Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, kéo dài khoảng QT đã được ghi nhận khi sử dụng quetiapin ở liều điều trị (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”) và trong trường hợp quá liều (xem phần “*Quá liều và cách xử trí*”). Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi chỉ định quetiapin cho bệnh nhân bị bệnh tim mạch hay có tiền sử gia đình có dấu hiệu kéo dài khoảng QT. Cần thận trọng khi chỉ định quetiapin cùng với các thuốc gây kéo dài khoảng QT, hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc an thần khác, đặc biệt ở người cao tuổi, ở bệnh nhân có hội chứng kéo dài QT bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali hay magiê huyết (xem phần “*Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*”).

Bệnh cơ tim và viêm cơ tim

Bệnh cơ tim và viêm cơ tim đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình đưa thuốc ra thị trường, tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả với quetiapin vẫn chưa được chứng minh. Nên đánh giá lại việc điều trị bằng quetiapin ở bệnh nhân nghi ngờ bị bệnh cơ tim và viêm cơ tim.

Hội chứng cai thuốc

Các triệu chứng cai thuốc cấp tính như mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, nôn, chóng mặt và kích thích có thể xảy ra sau khi ngưng đột ngột quetiapin liều cao. Vì vậy, nên ngưng thuốc từ từ trong khoảng thời gian tối thiểu một đến hai tuần (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”).

Bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ

Quetiapin chưa được phê chuẩn để điều trị bệnh nhân rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, nguy cơ biến chứng mạch máu não xảy ra cao gấp 3 lần trong nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ sử dụng các thuốc chống loạn thần không điển hình. Cơ chế làm tăng nguy cơ này chưa được hiểu rõ. Sự gia tăng nguy cơ về biến chứng mạch máu não cũng không thể loại trừ cho các nhóm thuốc chống loạn thần khác hoặc trên nhóm đối tượng bệnh nhân khác. Quetiapin nên được dùng thận trọng cho nhóm đối tượng có các yếu tố nguy cơ đột quỵ.

Trong một phân tích gộp (meta-analysis), các thuốc chống loạn thần không điển hình làm tăng nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân cao tuổi bị loạn thần liên quan đến sa sút trí tuệ so với giả dược đã được ghi nhận. Trong hai nghiên cứu kéo dài trong thời gian 10 tuần trên cùng nhóm dân số bệnh nhân (n=710; tuổi trung bình: 83; độ tuổi biến thiên từ 56-99), tần suất tử vong ở nhóm bệnh nhân điều trị với quetiapin là 5,5% so với 3,2% ở nhóm giả dược. Số bệnh nhân tử vong do nhiều nguyên nhân khác nhau trong hai thử nghiệm này phù hợp với dự đoán.

Khó nuốt

Khó nuốt (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”) đã được ghi nhận khi sử dụng quetiapin. Quetiapin nên thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi hít.

Táo bón và tắc ruột

Táo bón được xem là một yếu tố nguy cơ của tắc ruột. Táo bón và tắc ruột đã được ghi nhận khi dùng quetiapin (xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”). Bao gồm các báo cáo tử vong ở bệnh nhân có nguy cơ cao tắc ruột, bao gồm đối tượng đang dùng đồng thời nhiều thuốc làm giảm nhu động ruột và/ hoặc có thể không có các triệu chứng táo bón. Bệnh nhân bị tắc ruột nên được theo dõi chặt chẽ và chăm sóc y tế khẩn cấp.

Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE)

Các trường hợp thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE) đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc chống loạn thần. Vì các bệnh nhân điều trị với các thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải về thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối, cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối trước và trong quá trình điều trị với quetiapin và tiến hành các biện pháp ngăn ngừa.



Viêm tụy

Viêm tụy đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Trong các báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, không phải tất cả các trường hợp đều bị các yếu tố nguy cơ gây nhiều, nhiều bệnh nhân có các yếu tố đã được biết có liên quan đến viêm tụy như tăng triglycerid (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*"), sỏi mật và uống rượu.

Thông tin bổ sung

Dữ liệu về trị liệu phối hợp quetiapin với divalproex hay lithi trong điều trị các cơn hưng cảm cấp tính từ trung bình đến nặng chưa có nhiều, tuy vậy trị liệu phối hợp này thường được dung nạp tốt (xem phần "*Tác dụng không mong muốn*" và "*Đặc tính dược lực học*"). Dữ liệu nghiên cứu cho thấy hiệu quả hiệp lực sau 3 tuần trị liệu.

Lactose

Viên nén Seroquel XR có chứa lactose. Bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase, hoặc bất thường hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Dùng sai và lạm dụng thuốc

Đã ghi nhận các trường hợp dùng sai và lạm dụng thuốc. Cần thận trọng khi kê đơn quetiapin cho bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc lạm dụng thuốc.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Ba tháng đầu thai kỳ

Một số vừa phải dữ liệu được công bố từ việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai (trong khoảng 300-1000 phụ nữ có thai) bao gồm các báo cáo riêng lẻ và một số nghiên cứu quan sát đều không gợi ý việc tăng nguy cơ dị tật do điều trị. Tuy nhiên, không thể đưa ra một kết luận khẳng định dựa trên tất cả dữ liệu sẵn có. Độc tính trên sinh sản được ghi nhận trong các nghiên cứu trên động vật. Vì vậy, chỉ nên sử dụng quetiapin trong thai kỳ khi lợi ích vượt trội các nguy cơ có thể xảy ra.

Ba tháng cuối thai kỳ

Trẻ sơ sinh đã tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm quetiapin) trong 3 tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng ngoại ý bao gồm rối loạn ngoại tháp và/ hoặc hội chứng cai thuốc ở các mức độ và thời gian khác nhau sau khi sinh. Kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống đã được ghi nhận. Do đó, nên theo dõi trẻ sơ sinh cẩn thận.

Cho con bú

Theo dữ liệu rất hạn chế từ các báo cáo về bài tiết quetiapin vào sữa mẹ đã được công bố, bài tiết quetiapin ở các liều điều trị dường như không nhất quán. Do thiếu nguồn dữ liệu, việc quyết định ngưng cho con bú hay ngưng dùng Seroquel XR nên được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc cho con bú và việc điều trị ở người mẹ.

Khả năng sinh sản

Chưa đánh giá được ảnh hưởng của quetiapin trên khả năng sinh sản của người. Sự tăng nồng độ prolactin đã được ghi nhận ở chuột, mặc dù không có liên quan trực tiếp đến con người.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do tác động chủ yếu lên hệ thần kinh trung ương, quetiapin có thể ảnh hưởng đến các hoạt động cần tỉnh táo tinh thần. Vì vậy, cần khuyên bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy cho đến khi xác định rõ sự nhạy cảm với thuốc của bản thân.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Quetiapin chủ yếu tác động trên hệ thần kinh trung ương, do đó nên thận trọng khi phối hợp quetiapin

với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương khác và rượu.

Thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế đối giao cảm (muscarinic) khác (xem phần “*Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*”).

Cytochrom P450 CYP3A4 là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa quetiapin. Trong một nghiên cứu tương tác trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời quetiapin (liều 25 mg) với ketoconazol, một thuốc ức chế CYP3A4, làm giá trị AUC của quetiapin tăng gấp 5-8 lần so với bình thường. Vì thế chống chỉ định sử dụng quetiapin đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Ngoài ra, quetiapin cũng được khuyến cáo không nên sử dụng nước bưởi trong khi điều trị với quetiapin.

Trong một thử nghiệm đa liều để đánh giá dược động học của quetiapin sử dụng trước và trong quá trình điều trị với carbamazepin (được xem là chất gây cảm ứng men gan), việc sử dụng đồng thời quetiapin với carbamazepin làm tăng đáng kể độ thanh thải của quetiapin. Sự tăng độ thanh thải này làm giảm nồng độ quetiapin toàn thân trung bình 13% (đánh giá qua AUC) so với khi chỉ sử dụng quetiapin đơn thuần; mặc dù ở một số bệnh nhân tác động đó có thể lớn hơn. Do sự tương tác này, nồng độ thuốc trong huyết tương có thể thấp hơn, và vì vậy có thể ảnh hưởng đến hiệu quả trị liệu bằng quetiapin. Sử dụng đồng thời quetiapin với phenytoin (một thuốc gây cảm ứng men gan khác) cũng làm tăng độ thanh thải quetiapin khoảng 450%. Ở các bệnh nhân đang sử dụng thuốc gây cảm ứng men gan, việc khởi đầu trị liệu bằng quetiapin chỉ nên được tiến hành sau khi bác sĩ điều trị cân nhắc lợi ích của quetiapin cao hơn việc ngưng sử dụng thuốc gây cảm ứng men gan. Điều quan trọng là cần ngưng thuốc gây cảm ứng men gan từ từ, hoặc nếu cần thì thay thế bằng các thuốc không gây cảm ứng men gan (như natri valproat) (xem phần “*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*”).

Dược động học của quetiapin không thay đổi đáng kể khi sử dụng đồng thời với thuốc chống trầm cảm imipramin (một thuốc ức chế CYP2D6) hay fluoxetine (một thuốc ức chế CYP3A4 và CYP2D6).

Dược động học của quetiapin không thay đổi đáng kể khi sử dụng đồng thời với thuốc chống loạn thần risperidon hay haloperidol. Sử dụng đồng thời với thioridazin làm tăng độ thanh thải quetiapin khoảng 70%.

Dược động học của quetiapin không thay đổi khi sử dụng đồng thời với cimetidin.

Dược động học của lithi không thay đổi khi sử dụng đồng thời với quetiapin.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, 6 tuần trên bệnh nhân trưởng thành bị hưng cảm cấp tính điều trị bằng lithi và Seroquel XR hoặc giả dược và Seroquel XR, các biến cố liên quan đến triệu chứng ngoại tháp (đặc biệt là run), buồn ngủ, tăng cân có tần suất cao hơn ở nhóm có kết hợp lithi so với nhóm kết hợp giả dược (xem phần “*Đặc tính dược động học*”).

Dược động học của natri valproat và quetiapin không thay đổi khi sử dụng đồng thời với nhau. Một nghiên cứu hồi cứu trên trẻ em và trẻ vị thành niên sử dụng valproat, quetiapin hoặc cả hai, tỷ lệ giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính ở nhóm sử dụng thuốc kết hợp cao hơn so với các nhóm đơn trị liệu.

Các nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc với các thuốc tim mạch thường dùng chưa được tiến hành.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời quetiapin với các thuốc gây mất cân bằng điện giải hay kéo dài khoảng QT.

Đã ghi nhận kết quả dương tính giả trong các xét nghiệm methadon hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng bằng phương pháp miễn dịch enzym trên các bệnh nhân đang sử dụng quetiapin. Nên sử dụng một kỹ thuật sắc ký thích hợp để xác nhận lại các kết quả thực hiện bằng phương pháp miễn dịch có nghi ngờ.



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng ngoại ý của thuốc (ADR) thường gặp nhất với quetiapin ($\geq 10\%$) là buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu, khô miệng, hội chứng cai thuốc, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu LDL cholesterol), giảm HDL cholesterol, tăng cân, giảm hemoglobin và triệu chứng ngoại tháp.

Tần suất của các ADR liên quan đến trị liệu với quetiapin được trình bày trong bảng dưới đây (Bảng 1) theo khuyến cáo chính thức của Hội đồng Các Tổ chức Quốc tế về Khoa học Y học (CIOMS III Working Group; 1995).

Bảng 1 Các ADR liên quan đến liệu pháp quetiapin

Tần suất các biến cố ngoại ý được phân cấp như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), và chưa rõ (không thể dự đoán từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Giảm hemoglobin ²²	Giảm bạch cầu ^{1,28} , giảm số lượng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan ²⁷	Giảm bạch cầu trung tính ¹ , giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu ¹³	Mất bạch cầu hạt ²⁶		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn (bao gồm các phản ứng dị ứng da)		Phản ứng phản vệ ⁵	
Rối loạn nội tiết		Tăng nồng độ prolactin máu ¹⁵ , giảm T ₄ toàn phần ²⁴ , giảm T ₄ tự do ²⁴ , giảm T ₃ toàn phần ²⁴ , tăng TSH ²⁴	Giảm T ₃ tự do ²⁴ , suy giảm chức năng tuyến giáp ²¹		Tăng tiết hormon kháng lợi niệu không thích hợp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng nồng độ triglycerid huyết thanh ^{10,30} , tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là LDL cholesterol) ^{11,30} , giảm HDL cholesterol ^{17,30} , tăng cân ^{8,30}	Tăng cảm giác thèm ăn, tăng đường huyết đến mức bệnh lý ^{6,30}	Giảm natri huyết ¹⁹ , đái tháo đường ^{1,5} , làm nặng hơn tình trạng đái tháo đường hiện có	Hội chứng chuyển hóa ²⁹		

Rối loạn tâm thần		Mơ bất thường và ác mộng Có ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử ²⁰		Mộng du và các phản ứng liên quan như nói chuyện trong khi ngủ và rối loạn ăn uống có liên quan đến giấc ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt ^{4,16} , buồn ngủ ^{2,16} , nhức đầu, triệu chứng ngoại tháp ^{1,21}	Loạn vận ngôn	Co giật ¹ , hội chứng chồn chân (chân không yên), rối loạn vận động muộn ^{1,6} , ngất ^{4,16}			
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh ⁴ , hội hộp ²⁴	Kéo dài khoảng QT ^{1,12,18} , nhịp tim chậm ³²			
Rối loạn mắt		Nhìn mờ				
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp thể đứng ^{4, 16}		Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối ¹		
Rối loạn hô hấp, phổi và trung thất		Khó thở ²³	Viêm mũi			
Rối loạn tiêu hóa	Khô miệng	Táo bón, khó tiêu, nôn ²⁵	Khó nuốt ⁷	Viêm tụy ¹ , tắc ruột		
Rối loạn gan-mật		Tăng alanin amino-transferase huyết thanh (ALT) ³ , tăng gamma-GT ³	Tăng aspartate amino-transferase huyết thanh (AST) ³	Vàng da ⁵ , viêm gan		
Rối loạn da và mô dưới da					Phù mạch ⁵ , hội chứng Stevens-Johnson ⁵	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết					Ly giải cơ vân	

vnras

Rối loạn thận và tiết niệu			Bí tiểu			
Tình trạng trong thai kỳ, sản kỳ và chu sinh						Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh ³¹
Rối loạn hệ sinh sản và vú			Rối loạn chức năng tình dục	Cương dương, chứng tiết sữa, sưng vú, rối loạn kinh nguyệt		
Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại vị trí sử dụng	Hội chứng cai thuốc ^{1,9}	Suy nhược nhẹ, phù ngoại biên, kích thích, sốt		Hội chứng ác tính do thuốc an thần ¹ , giảm thân nhiệt		
Các chỉ số xét nghiệm				Tăng creatin phosphokinase máu ¹⁴		

- (1) Xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”.
- (2) Buồn ngủ có thể xảy ra, thường trong 2 tuần đầu và mất đi khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (3) Transaminase huyết thanh (ALT, AST) hoặc gamma-GT tăng không triệu chứng (thay đổi $\geq 3 \times$ ULN so với giá trị bình thường tại thời điểm bất kỳ) đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sử dụng quetiapin. Những chỉ số này thường hồi phục khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (4) Cũng như các thuốc chống loạn thần có tác dụng ức chế alpha1-adrenergic, quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng, kèm theo chóng mặt, nhịp tim nhanh và ngất ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều chỉnh liều. Xem phần “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”.
- (5) Tính toán tần suất các phản ứng ngoại ý chỉ được thực hiện trên dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường ở dạng quetiapin phóng thích tức thời.
- (6) Glucose huyết lúc đói $\geq 126\text{mg/dL}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/L}$) hay glucose máu tại thời điểm bất kỳ $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/L}$) xảy ra ít nhất trong 1 lần xét nghiệm.
- (7) Sự tăng tỷ lệ khó nuốt khi sử dụng quetiapin so với giả dược chỉ được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng trên trầm cảm do rối loạn lưỡng cực.
- (8) Dựa trên sự tăng thể trọng $>7\%$ so với ban đầu. Xảy ra chủ yếu trong những tuần đầu điều trị ở người lớn.
- (9) Các triệu chứng cai thuốc sau thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn đơn trị liệu có đối chứng với giả dược, có đánh giá triệu chứng cai thuốc: mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, nôn mửa, chóng mặt và kích thích. Tần suất của các phản ứng này giảm đáng kể sau khi ngưng thuốc 1 tuần.
- (10) Triglycerid $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/L}$) (bệnh nhân ≥ 18 tuổi) hoặc $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/L}$) (bệnh nhân <18 tuổi) ít nhất 1 lần.
- (11) Cholesterol $\geq 240 \text{ mg/dL}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/L}$) (bệnh nhân ≥ 18 tuổi) hoặc $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/L}$) (bệnh nhân <18 tuổi) ít nhất 1 lần. Tăng LDL cholesterol $\geq 30 \text{ mg/dL}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/L}$) rất thường gặp. Trung bình mức thay đổi ở các bệnh nhân là $41,7 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/L}$).
- (12) Xem phần Triệu chứng ngoại tháp bên dưới.
- (13) Tiểu cầu $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ít nhất một lần.
- (14) Dựa trên các báo cáo về biến cố ngoại ý qua các thử nghiệm lâm sàng, sự tăng creatin phosphokinase máu không liên quan đến hội chứng ác tính do thuốc an thần.
- (15) Nồng độ prolactin (bệnh nhân >18 tuổi): $>20 \mu\text{g/L}$ ($>869,56 \text{ pmol/L}$) đối với nam; $>30 \mu\text{g/L}$ ($>1304,34 \text{ pmol/L}$) đối với nữ ở bất kỳ thời điểm nào.
- (16) Có thể dẫn đến té ngã.
- (17) HDL cholesterol: $<40 \text{ mg/dL}$ ($1,025 \text{ mmol/L}$) đối với nam; $<50 \text{ mg/dL}$ ($1,282 \text{ mmol/L}$) đối với nữ

- ở bất kỳ thời điểm nào.
- (18) Tỷ lệ bệnh nhân có khoảng QT chuyển từ <450 mili giây sang ≥ 450 mili giây với khoảng tăng ≥ 30 mili giây. Trong các thử nghiệm quetiapin có đối chứng với giả dược, thay đổi trung bình và tỷ lệ bệnh nhân có sự chuyển đổi lên mức có ý nghĩa lâm sàng giữa nhóm quetiapin và nhóm giả dược là tương tự nhau.
 - (19) Chuyển đổi từ >132 mmol/L sang ≤ 132 mmol/L ít nhất một lần.
 - (20) Các trường hợp có ý nghĩ tự tử và có hành vi tự tử đã được ghi nhận trong quá trình điều trị quetiapin hoặc sau khi vừa kết thúc điều trị (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*") và "*Đặc tính dược lực học*").
 - (21) Xem phần "*Đặc tính dược lực học*".
 - (22) Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm giai đoạn mở rộng nhãn mở, 11% bệnh nhân điều trị với quetiapin có ít nhất 1 lần giảm hemoglobin ≤ 13 g/dL (8,07mmol/L) ở nam, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) ở nữ. Đối với những bệnh nhân này, giảm hemoglobin tối đa trung bình tại thời điểm bất kỳ là -1,50 g/dL.
 - (23) Những ghi nhận này xảy ra trong bệnh cảnh nhịp tim nhanh, chóng mặt, hạ huyết áp thể đứng và/hoặc đang có bệnh tim/phổi nền.
 - (24) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi T_4 toàn phần, T_4 tự do, T_3 toàn phần và T_3 tự do được định nghĩa là $< 0,8 \times LLN$ (pmol/L) và thay đổi TSH > 5 mIU/L tại thời điểm bất kỳ.
 - (25) Dựa vào tỷ lệ nôn tăng ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).
 - (26) Dựa vào thay đổi bạch cầu trung tính từ $\geq 1,5 \times 10^9/L$ lúc ban đầu đến $< 0,5 \times 10^9/L$ tại thời điểm bất kỳ trong quá trình điều trị và dựa trên số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng ($< 0,5 \times 10^9/L$) và khả năng nhiễm trùng trong quá trình thử nghiệm lâm sàng quetiapin (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*").
 - (27) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi bạch cầu ái toan được định nghĩa là $\geq 1 \times 10^9$ tế bào/L tại thời điểm bất kỳ.
 - (28) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi bạch cầu được định nghĩa là $\leq 3 \times 10^9$ tế bào/L tại thời điểm bất kỳ.
 - (29) Dựa vào các báo cáo tác dụng ngoại ý về hội chứng chuyển hóa từ các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin.
 - (30) Ở một số bệnh nhân, chuyển biến xấu của nhiều hơn 1 yếu tố chuyển hóa về cân nặng, glucose huyết và lipid được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*").
 - (31) Xem phần "*Phụ nữ có thai và cho con bú*".
 - (32) Có thể xuất hiện vào khoảng thời gian bắt đầu điều trị và có liên quan đến hạ huyết áp và/ hoặc ngất. Tỷ lệ dựa vào báo cáo tác dụng ngoại ý nhịp tim chậm và các biến cố liên quan trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin.

Những trường hợp kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, đột tử không rõ nguyên nhân, ngưng tim và hiện tượng xoắn đỉnh được ghi nhận khi sử dụng thuốc an thần và được xem như là tác dụng theo nhóm (class effects).

Trẻ em

Các phản ứng ngoại ý ở người lớn nêu trên nên được xem xét ở trẻ em và trẻ vị thành niên. Bảng bên dưới tóm tắt các phản ứng ngoại ý xảy ra với tần suất cao hơn ở trẻ em và trẻ vị thành niên (10-17 tuổi) so với ở người lớn hoặc các phản ứng ngoại ý không xảy ra ở người lớn.

Bảng 2. Các biến cố ngoại ý (ADRs) ở trẻ em và trẻ vị thành niên có liên quan với việc điều trị quetiapin xảy ra với tần suất cao hơn trên người lớn hoặc không xác định ở người lớn.

Tần suất các biến cố ngoại ý được phân cấp như sau: rất thường gặp ($>1/10$), thường gặp ($>1/100$, $<1/10$), ít gặp ($>1/1000$, $<1/100$), hiếm gặp ($>1/10.000$, $<1/1000$) và rất hiếm gặp ($<1/10.000$).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp
Rối loạn nội tiết	Tăng nồng độ prolactin ¹	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cảm giác thèm ăn	
Rối loạn hệ thần kinh	Triệu chứng ngoại tháp ^{3,4}	Ngất

Rối loạn mạch máu	Tăng huyết áp ²	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất		Viêm mũi
Rối loạn tiêu hóa	Nôn	
Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ		Kích thích ³

- (1) Nồng độ prolactin (bệnh nhân <18 tuổi): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) ở nam; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) ở nữ ở bất kỳ thời điểm nào. Ít hơn 1% bệnh nhân có nồng độ prolactin tăng đến >100 µg/L.
- (2) Dựa trên các thay đổi trên ngưỡng có ý nghĩa lâm sàng (theo các tiêu chí của Viện Sức Khỏe Quốc Gia) hoặc huyết áp tâm thu tăng >20 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng >10 mmHg ở bất kỳ thời điểm nào trong hai thử nghiệm lâm sàng cấp tính (3-6 tuần) ở trẻ em và trẻ vị thành niên.
- (3) Ghi chú: Tần suất phù hợp với ghi nhận ở người lớn, nhưng ở trẻ em và trẻ vị thành niên có thể liên quan đến các ý nghĩa lâm sàng khác với ở người lớn.
- (4) Xem phần “Đặc tính dược lực học”.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Nhìn chung, các dấu hiệu và triệu chứng được ghi nhận là do tăng tác động dược lý của hoạt chất, như ngầy ngật và an thần, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và tác dụng ức chế đối giao cảm.

Quá liều có thể dẫn đến: kéo dài khoảng QT, co giật, động kinh liên tục, ly giải cơ vân, suy hô hấp, bí tiểu, lú lẫn, mê sảng và/ hoặc kích động, hôn mê và tử vong. Bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch nặng trước đây có thể tăng nguy cơ có các tác động do quá liều. (Xem “Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”, “Hạ huyết áp thể đứng”).

Xử trí quá liều

Chưa có chất giải độc đặc hiệu cho quetiapin. Trong trường hợp nhiễm độc nặng, cần xem xét đến khả năng do ảnh hưởng của nhiều thuốc, tiến hành các biện pháp săn sóc đặc biệt, bao gồm thiết lập và duy trì đường thở, đảm bảo thông khí và cung cấp oxy đầy đủ, theo dõi và hỗ trợ tim mạch.

Dựa trên y văn đã công bố, bệnh nhân bị mê sảng và kích động và có hội chứng kháng đối giao cảm rõ ràng có thể điều trị bằng physostigmin, 1-2 mg (trong tình trạng theo dõi điện tâm đồ liên tục). Điều trị này không được khuyến cáo là điều trị chuẩn vì có khả năng xảy ra tác dụng phụ của physostigmin trên dẫn truyền tim. Có thể dùng physostigmin nếu không có sự khác thường về điện tâm đồ. Không sử dụng physostigmin trong trường hợp rối loạn nhịp, bất kỳ phân độ nào của block nhĩ thất hoặc khoảng QRS mở rộng.

Trong khi chưa có nghiên cứu để hạn chế sự hấp thu khi quá liều, trong trường hợp ngộ độc nặng, có thể chỉ định rửa dạ dày trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc nếu có điều kiện. Có thể cân nhắc sử dụng than hoạt tính.

Trường hợp hạ huyết áp nặng do quá liều quetiapin nên điều trị bằng phương pháp thích hợp như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc sử dụng các chất có tác động giống giao cảm. Nên tránh epinephrin và dopamin vì sự kích thích beta có thể làm hạ huyết áp nặng hơn trên nền tác động chẹn alpha của quetiapin.

Cần tiếp tục giám sát và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ cho đến khi hồi phục hoàn toàn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Chống loạn thần; Diazepins, oxazepins and thiazepins.
Mã ATC: N05A H04

Cơ chế tác động

Quetiapin là thuốc chống loạn thần không điển hình. Quetiapin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong

huyết tương người, norquetiapin có tác động trên nhiều loại thụ thể dẫn truyền thần kinh. Quetiapin và norquetiapin có ái lực với thụ thể serotonin (5HT₂) ở não và với thụ thể dopamin D₁ và D₂. Tính đối kháng trên những thụ thể này và tính chọn lọc với thụ thể serotonin (5HT₂) ở não cao hơn so với thụ thể dopamin D₂ được xem là góp phần vào đặc tính chống loạn thần trên lâm sàng và ít nguy cơ tác dụng phụ trên hệ ngoại tháp của Seroquel so với các thuốc chống loạn thần điển hình. Quetiapin và norquetiapin có ái lực không đáng kể với thụ thể benzodiazepin nhưng có ái lực cao với thụ thể histaminergic và adrenergic alpha1 và có ái lực trung bình với thụ thể adrenergic alpha2. Quetiapin cũng có ái lực thấp hoặc không có ái lực với các thụ thể muscarinic, trong khi norquetiapin có ái lực trung bình đến cao đối với nhiều thụ thể muscarinic, điều này có thể giải thích cho tác dụng ức chế đối giao cảm (muscarinic). Sự ức chế chất vận chuyển norepinephrin (NET) và hoạt tính chủ vận một phần thụ thể 5HT_{1A} của norquetiapin có thể góp phần tạo nên hiệu quả trị liệu của Seroquel XR như một chất chống trầm cảm.

Tác động dược lực

Quetiapin có hoạt tính trong các thử nghiệm chống loạn thần, chẳng hạn như thử nghiệm né tránh có điều kiện (conditioned avoidance). Quetiapin cũng phong bế tác động của các chất chủ vận dopamin trên các thử nghiệm hành vi hay sinh lý điện, và làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa của dopamin, một chỉ số hóa thần kinh cho biết mức độ phong bế thụ thể D₂.

Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng dự báo khả năng có triệu chứng ngoại tháp (EPS), quetiapin không giống thuốc chống loạn thần điển hình và có đặc tính không điển hình. Quetiapin không gây tác động quá nhạy cảm với thụ thể dopamin D₂ sau khi dùng lâu dài. Quetiapin chỉ gây tác động giữ nguyên thể (catalepsy) yếu ở các liều hiệu quả ức chế thụ thể dopamin D₂. Quetiapin chứng tỏ tính chọn lọc trên vùng trung não hồi viền qua tác động ức chế khử cực của các nơron ở vùng rìa não giữa (mesolimbic) nhưng không tác động trên các nơron vùng nhân đen thể vân (nigrostriatal) sau khi dùng lâu dài. Quetiapin có thể gây loạn trương lực cơ ở mức tối thiểu trên loài khỉ Cebus nhạy cảm với haloperidol hoặc chưa từng dùng thuốc (drug-naive) sau khi dùng thuốc ngay lập tức và lâu dài (xem "*Tác dụng không mong muốn*").

Hiệu quả lâm sàng

Tâm thần phân liệt

Hiệu quả của Seroquel XR trong điều trị tâm thần phân liệt đã được chứng minh qua một thử nghiệm đối chứng với giả dược trong 6 tuần trên bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn DSM-IV của tâm thần phân liệt và một thử nghiệm có đối chứng với thuốc có hoạt tính chuyển từ Seroquel IR sang Seroquel XR trên bệnh nhân tâm thần phân liệt ổn định điều trị ngoại trú.

Độ biến thiên trên các kết quả điều trị trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược được chuyển đổi từ giá trị ngưỡng sang tổng số điểm PANSS. Seroquel XR 400 mg/ngày, 600 mg/ngày và 800 mg/ngày cải thiện các triệu chứng tâm thần có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Các liều 600 mg và 800 mg cho hiệu quả cao hơn liều 400 mg.

Trong một nghiên cứu chuyển đổi thuốc có đối chứng với thuốc có hoạt tính trong 6 tuần, độ biến thiên trên các kết quả điều trị chính là tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng với thuốc, ví dụ như ngưng trị liệu do thuốc không hiệu quả hoặc tổng điểm PANSS tăng tối thiểu 20% từ khi bắt đầu tham gia vào nghiên cứu ngẫu nhiên cho đến một lần tái khám bất kỳ. Ở các bệnh nhân ổn định khi sử dụng Seroquel IR liều từ 400 mg đến 800 mg, hiệu quả vẫn được duy trì khi bệnh nhân chuyển sang sử dụng Seroquel XR một lần/ ngày với tổng liều dùng mỗi ngày tương đương.

Trong một nghiên cứu dài hạn trên bệnh nhân tâm thần phân liệt ổn định được điều trị duy trì với Seroquel XR trong 16 tuần, Seroquel XR hiệu quả hơn giả dược trong ngăn ngừa tái phát. Nguy cơ tái phát được ước tính sau 6 tháng điều trị là 14,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị với Seroquel XR so với 68,2% ở nhóm dùng giả dược. Liều trung bình sử dụng là 669 mg. Không có thêm phát hiện gì về tính an toàn khi điều trị bằng Seroquel XR cho đến thời điểm 9 tháng (thời điểm trung vị là 7 tháng). Đặc biệt, các báo cáo về các biến cố ngoại ý liên quan đến hội chứng ngoại tháp và tăng cân không tăng lên khi sử dụng Seroquel XR trong trị liệu dài hạn.

Rối loạn lưỡng cực

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu nhằm điều trị các cơn hưng cảm mức độ nặng hay trung bình, Seroquel thể hiện hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm ở tuần thứ 3 và tuần thứ 12. Hiệu quả của Seroquel XR được chứng minh có ý nghĩa so với giả dược trong một nghiên cứu bổ sung trong 3 tuần. Liều của Seroquel XR trong khoảng từ 400 đến 800 mg/ngày. Liều trung bình khoảng 600 mg/ngày. Dữ liệu về trị liệu phối hợp giữa Seroquel với divalproex hay lithi trong điều trị các cơn hưng cảm cấp tính nặng hay trung bình trong 3 hay 6 tuần vẫn còn giới hạn; tuy vậy trị liệu phối hợp này được dung nạp tốt. Số liệu cho thấy có tác động hiệp lực vào tuần thứ 3. Một nghiên cứu khác không chứng minh được tác động hiệp lực ở tuần thứ 6.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân bị các cơn trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I và II, Seroquel XR 300 mg/ngày hiệu quả hơn so với giả dược trong việc giảm tổng số điểm MADRS.

Trong 4 thử nghiệm lâm sàng với quetiapin, trong thời gian 8 tuần trên bệnh nhân bị các cơn trầm cảm từ trung bình đến nặng do rối loạn lưỡng cực I hoặc II, Seroquel IR 300 mg và 600 mg thể hiện vượt trội hơn đáng kể so với giả dược trong việc đo lường hiệu quả liên quan: sự cải thiện tổng điểm MADRS trung bình và đáp ứng được định nghĩa cải thiện ít nhất 50% tổng số điểm MADRS so với ban đầu. Không có sự khác biệt về hiệu quả giữa bệnh nhân dùng Seroquel IR liều 300 mg và liều 600 mg.

Ở giai đoạn nối tiếp của hai nghiên cứu trong các nghiên cứu này, đã chứng minh rằng việc điều trị dài hạn, trên bệnh nhân đáp ứng với Seroquel IR 300 hoặc 600 mg, thì hiệu quả hơn so với giả dược trên các triệu chứng trầm cảm, nhưng không liên quan đến các triệu chứng hưng cảm.

Trong hai nghiên cứu về ngăn ngừa tái phát đánh giá quetiapin phối hợp với các thuốc ổn định khí sắc, ở bệnh nhân bị các cơn hưng cảm, trầm cảm hoặc phối hợp, phối hợp với quetiapin tốt hơn đơn trị liệu thuốc ổn định khí sắc trong việc gia tăng thời gian tái phát bất kỳ biến cố khí sắc nào (hưng cảm, phối hợp hoặc trầm cảm). Quetiapin được sử dụng 2 lần/ngày với tổng liều mỗi ngày từ 400 mg đến 800 mg phối hợp với lithi hoặc valproat.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, 6 tuần trên bệnh nhân trưởng thành bị hưng cảm cấp tính điều trị bằng lithi và Seroquel XR hoặc giả dược và Seroquel XR, sự khác biệt trong sự cải thiện YMRS trung bình giữa nhóm có bổ sung lithi và nhóm có bổ sung giả dược là 2,8 điểm và sự khác biệt trong phần trăm số người đáp ứng (được định nghĩa cải thiện 50% YMRS so với ban đầu) là 11% (79% trong nhóm có bổ sung lithi so với 68% ở nhóm có bổ sung giả dược).

Trong một thử nghiệm dài hạn (điều trị đến 2 năm) đánh giá hiệu quả ngăn ngừa tái phát trên bệnh nhân bị các cơn hưng cảm, cơn trầm cảm hoặc phối hợp, quetiapin tốt hơn giả dược trong việc kéo dài thời gian tái phát bất kỳ biến cố khí sắc nào (hưng cảm, phối hợp hoặc trầm cảm), ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực I. Số lượng bệnh nhân có một biến cố khí sắc theo thứ tự là 91 (22,5%) ở nhóm quetiapin, 208 (51,5%) ở nhóm giả dược và 95 (26,1%) ở nhóm điều trị với lithi. Ở các bệnh nhân đáp ứng với quetiapin, khi so sánh việc tiếp tục trị liệu với quetiapin và việc chuyển sang trị liệu với lithi, kết quả cho thấy chuyển sang trị liệu với lithi dường như không liên quan đến sự tăng thời gian tái phát các biến cố khí sắc.

Các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn trầm cảm chủ yếu

Hai nghiên cứu ngắn hạn (6 tuần) tiến hành trên bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ với ít nhất một thuốc chống trầm cảm. Seroquel XR 150 mg và 300 mg/ngày được sử dụng điều trị hỗ trợ cho liệu pháp chống trầm cảm đang sử dụng (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline hoặc venlafaxin) thể hiện tính vượt trội so với đơn trị liệu thuốc chống trầm cảm trong việc làm giảm các triệu chứng trầm cảm được đánh giá qua sự cải thiện tổng điểm MADRS (thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với giả dược là 2-3,3 điểm).

Hiệu quả và tính an toàn dài hạn trên bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu chưa được đánh giá trong điều trị hỗ trợ, tuy nhiên hiệu quả và tính an toàn dài hạn đã được đánh giá trên bệnh nhân người lớn trong đơn trị liệu (xem phần bên dưới)

Các nghiên cứu sau đây được thực hiện với Seroquel XR đơn trị liệu, tuy nhiên Seroquel XR chỉ được chỉ định sử dụng trong điều trị hỗ trợ:

Ba trong số bốn nghiên cứu đơn trị liệu ngắn hạn (đến 8 tuần), trên bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu, Seroquel XR 50 mg, 150 mg và 300 mg/ ngày thể hiện hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng trầm cảm được đánh giá qua sự cải thiện tổng số điểm theo thang phân loại trầm cảm Montgomery-Åsberg (MADRS) (thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với giả dược là 2-4 điểm).

Trong một nghiên cứu đơn trị liệu về ngăn ngừa tái phát, bệnh nhân có các cơn trầm cảm đã ổn định với điều trị Seroquel XR nhận mở trong ít nhất 12 tuần được sử dụng ngẫu nhiên Seroquel XR mỗi ngày 1 lần hoặc giả dược trong tối đa 52 tuần. Liều trung bình của Seroquel XR trong pha ngẫu nhiên là 177 mg/ngày. Tỷ lệ tái phát là 14,2% ở nhóm bệnh nhân điều trị với Seroquel XR và 34,4% ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược.

Trong một nghiên cứu ngắn hạn (9 tuần) trên bệnh nhân cao tuổi không bị sa sút trí tuệ (từ 66 đến 69 tuổi) bị rối loạn trầm cảm chủ yếu, Seroquel XR với liều linh hoạt trong khoảng 50 mg đến 300 mg/ngày thể hiện hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng trầm cảm được đánh giá qua sự cải thiện tổng điểm MADRS (thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với giả dược là -7,54 điểm). Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm Seroquel XR được dùng 50 mg/ngày vào ngày 1-3, liều dùng có thể tăng lên đến 100 mg/ngày vào ngày 4, 150 mg/ngày vào ngày 8 và đến 300 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp. Liều trung bình của Seroquel XR là 160 mg/ngày. Ngoài tần suất các triệu chứng ngoại tháp (xem phần "*Tác dụng không mong muốn*" và "*An toàn lâm sàng*" bên dưới) sự dung nạp của Seroquel XR được mỗi ngày 1 lần ở bệnh nhân cao tuổi tương đương với sự dung nạp ở bệnh nhân người lớn (từ 18 – 65 tuổi). Tỷ lệ bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên trên 75 tuổi là 19%.

Rối loạn lo âu toàn thể (ở người lớn)

Hiệu quả của Seroquel XR trong đơn trị liệu rối loạn lo âu toàn thể (GAD) được thiết lập trong 4 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược (bao gồm một nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi) và 1 thử nghiệm duy trì có đối chứng với giả dược. Bệnh nhân tham gia trong tất cả các thử nghiệm đáp ứng tiêu chuẩn DSM-IV về rối loạn lo âu toàn thể.

Điều trị cấp tính rối loạn lo âu toàn thể

Hiệu quả của Seroquel XR đơn trị liệu dùng 1 lần mỗi ngày trong điều trị rối loạn lo âu toàn thể được chứng minh trong 3 thử nghiệm lâm sàng liều cố định, có đối chứng với giả dược trong 10 tuần (dân số dự định điều trị hiệu chỉnh (MITT) n=2588). Ba mức liều Seroquel XR được ấn định là 50, 150 và 300 mg/ngày. Hai thử nghiệm lâm sàng bao gồm 1 thuốc so sánh có tác dụng (escitalopram 10 mg/ngày trong một thử nghiệm và paroxetin 20 mg/ngày trong thử nghiệm còn lại). Bệnh nhân có tổng điểm HAM-A trung bình là 26 lúc khởi đầu.

Seroquel XR ở các mức liều 50, 150 và 300 mg dùng 1 lần mỗi ngày tốt hơn giả dược trong việc làm giảm triệu chứng lo âu được đánh giá qua tổng điểm HAM-A. Hiệu quả được thể hiện sớm vào ngày thứ 4 và hiệu quả điều trị tiếp tục trong suốt thử nghiệm (8 tuần – mục tiêu chính; xem Bảng 3). Không ghi nhận nhóm sử dụng liều 300 mg/ngày có lợi ích hơn nhóm sử dụng liều 150 mg/ngày. Cả 2 thuốc so sánh (escitalopram và paroxetin) có tác dụng tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược vào tuần 8, tuy nhiên không thuốc nào thể hiện sự vượt trội hơn giả dược vào ngày 4. Độ mạnh tác dụng chống lo âu của Seroquel XR còn được thể hiện qua nhiều biến số kết cục phụ khác. Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê các triệu chứng trầm cảm cũng được nhận thấy với Seroquel XR (được đánh giá qua tổng điểm MADRS; tổng điểm trung bình lúc khởi đầu là ≤16) và triệu chứng về giấc ngủ (được đánh giá qua tổng điểm theo chỉ số đánh giá chất lượng giấc ngủ Pittsburgh [PSQI]).

Bảng 3 Tóm tắt hiệu quả theo HAM-A (LOCF, dân số MITT) trong các thử nghiệm về rối loạn lo âu toàn thể ngắn hạn [phân tích gộp từ các thử nghiệm trên người không cao tuổi và trên người cao tuổi]

Kết quả HAM-A (Tuần 8 trong thử nghiệm trên người không cao tuổi; Tuần 9 trong thử nghiệm trên người cao tuổi)				
	N (QTP/ PLA)	Tổng điểm, thay đổi trung bình bình phương bé nhất tính ngẫu nhiên [95% CI]*	Tỷ lệ đáp ứng ^a (% bệnh nhân)	Mức độ truyền giảm ^b (%bệnh nhân)
Phân tích gộp – 3 thử nghiệm ngắn hạn không trên người cao tuổi				
QTP 50 mg so với PLA	438/654	-13,31 so với -11,30 p<0,001	61,4 so với 49,7 p=0,001	34,2 so với 27,4 p=0,036
QTP 150 mg so với PLA	654/654	-14,39 so với -11,30 p<0,001	65,0 so với 49,7 p<0,001	39,0 so với 27,4 p<0,001
QTP 300 mg so với PLA	425/654	-12,50 so với -11,30 p=0,010	53,9 so với 49,7 NS	28,5 so với 27,4 NS
Thử nghiệm trên người cao tuổi				
QTP ^c so với PLA	222/226	-14,97 so với -7,21 p<0,001	68,5 so với 23,9 p<0,001	40,1 so với 12,8 p<0,001

HAM-A - Thang đánh giá giá lo âu Hamilton, LOCF –số liệu tính đến lần ghi nhận cuối cùng, MITT –dân số dự định điều trị hiệu chỉnh, PLA Giả dược, QTP Quetiapin, N số bệnh nhân trong nhóm điều trị, LS- bình phương bé nhất, *mục tiêu chính, CI – khoảng tin cậy; ^a ≥50% cải thiện tổng điểm HAM-A, ^b ≤7 tổng điểm HAM-A, ^c liều linh hoạt (50-300 mg/ngày; liều trung bình 168 mg/ngày) NS – không có ý nghĩa.

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

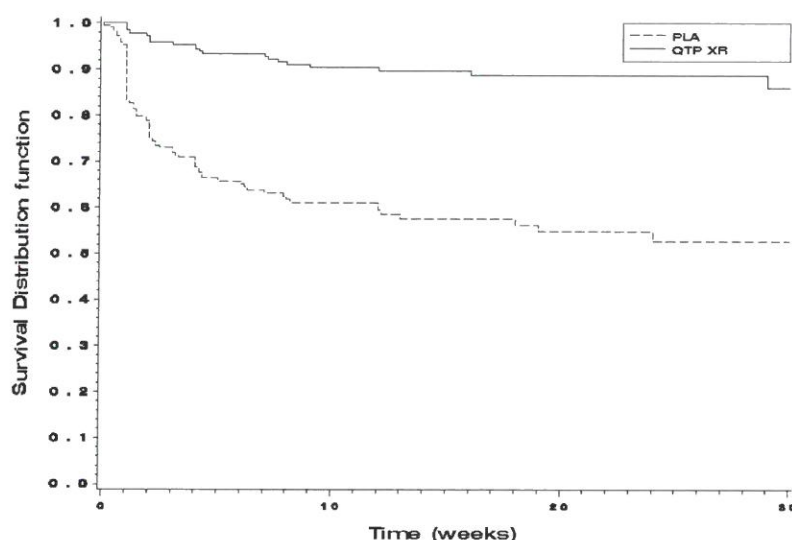
An toàn và hiệu quả của Seroquel XR được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trong 11 tuần trên bệnh nhân cao tuổi không sa sút trí tuệ (từ 66-88 tuổi) bị rối loạn lo âu toàn thể. Tỷ lệ bệnh nhân trên 75 tuổi được phân nhóm ngẫu nhiên là 13%. Seroquel XR thể hiện sự vượt trội hơn giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng lo âu được đánh giá qua sự cải thiện tổng điểm HAM-A, với sự cải thiện có ý nghĩa thống kê được ghi nhận trong tuần đầu tiên và tiếp tục trong suốt nghiên cứu (tuần 9 –mục tiêu chính; xem Bảng 3). Tất cả các biến số thứ cấp được ấn định (bao gồm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chất lượng giấc ngủ) cũng thể hiện tính vượt trội của Seroquel XR so với giả dược ở bệnh nhân cao tuổi.

Hiệu quả điều trị duy trì chống lo âu

Hiệu quả của SEROQUEL XR 50 mg, 150 mg, hoặc 300 mg mỗi ngày 1 lần trong điều trị duy trì chống lo âu được thiết lập trong một thử nghiệm lâm sàng dài hạn bao gồm một pha nhãn mở (4 đến 8 tuần trong pha dẫn nhập (run-in) và 12 đến 18 tuần trong pha ổn định) sau đó là một pha điều trị ngẫu nhiên mù đôi. Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn để phân nhóm ngẫu nhiên (nghĩa là bệnh nhân ổn định trong ít nhất 12 tuần; n=433) được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm giả dược hoặc tiếp tục với Seroquel XR (cùng liều với pha nhãn mở) cho đến 52 tuần. Do hiệu quả của Seroquel XR, thời gian tiếp xúc trung bình ở nhóm Seroquel XR cao hơn 56% so với nhóm giả dược (106,9 so với 68,6 ngày), với 64 bệnh nhân điều trị Seroquel XR trong hơn 28 tuần. Liều Seroquel XR có thể được điều chỉnh dựa vào nhu cầu lâm sàng trong cả pha nhãn mở và pha ngẫu nhiên. Tại thời điểm kết thúc pha nhãn mở có 49% bệnh nhân dùng liều 150 mg/ngày, 26 % bệnh nhân dùng liều 50 mg/ngày và 25% bệnh nhân dùng liều 300 mg/ngày. 93% bệnh nhân vẫn duy trì liều dùng trong suốt giai đoạn ngẫu nhiên.

Bệnh nhân dùng Seroquel XR (liều trung bình 163 mg/ngày) có sự kéo dài có ý nghĩa thống kê về thời gian xảy ra các biến cố lo âu (mục tiêu chính) so với bệnh nhân dùng giả dược, bệnh nhân dùng Seroquel XR giảm 81% nguy cơ xảy ra các biến cố lo âu so với bệnh nhân dùng giả dược (Tỷ số nguy cơ [HR] 0,19; 95% CI 0,12, 0,31; p<0,0001). Xem Hình 1. Hiệu quả của Seroquel XR trong điều trị duy trì ở bệnh nhân bị rối loạn lo âu toàn thể còn được thể hiện qua các biến số thứ cấp, bao gồm duy trì sự giảm các triệu chứng lo âu và trầm cảm, và mức cải thiện chức năng, chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chất lượng giấc ngủ.

Hình 1. Thời gian xảy ra các cơn lo âu tái phát, đường cong Kaplan-Meier (phân tích ITT, giai đoạn ngẫu nhiên)



ITT dân số dự định điều trị; PLA –giả dược; QTP XR – quetiapin XR

An toàn lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp ở nhóm quetiapin tương tự với nhóm giả dược (tâm thần phân liệt: 7,8% ở nhóm quetiapin và 8,0% ở nhóm giả dược; hưng cảm do rối loạn lưỡng cực: 11,2% ở nhóm quetiapin và 11,4% ở nhóm giả dược). Tỷ lệ các triệu chứng ngoại tháp cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị với quetiapin so với bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu và trầm cảm do rối loạn lưỡng cực. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 8,9% ở nhóm quetiapin so với 3,8% ở nhóm giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên rối loạn trầm cảm chủ yếu, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 5,4% ở nhóm Seroquel XR và 3,2% ở nhóm giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn trầm cảm chủ yếu, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 9,0% ở nhóm Seroquel XR và 2,3% ở nhóm giả dược. Trong trầm cảm do rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu, tần suất từng biến cố ngoại ý riêng lẻ (ví dụ hội chứng chân không yên, rối loạn ngoại tháp, run, rối loạn vận động, rối loạn trương lực cơ, bồn chồn, co thắt cơ không tự chủ, tăng động tâm thần vận động và cứng cơ) không vượt quá 4% ở bất kỳ nhóm điều trị nào.

Trong các nghiên cứu ngắn hạn (từ 3 đến 8 tuần), có đối chứng với giả dược, liều cố định (50 mg/ngày đến 800 mg/ngày), tăng cân trung bình ở bệnh nhân điều trị quetiapin khoảng từ 0,8 kg đối với liều 50 mg mỗi ngày đến 1,4 kg đối với liều 600 mg mỗi ngày (với liều 800 mg mỗi ngày thì tăng cân ít hơn), so với tăng 0,2 kg ở bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị với quetiapin tăng $\geq 7\%$ thể trọng khoảng từ 5,3% đối với liều 50 mg mỗi ngày đến 15,5% đối với liều 400 mg mỗi ngày (Với liều 600mg và 800 mg mỗi ngày thì tăng cân ít hơn), so với 3,7% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, 6 tuần trên bệnh nhân trưởng thành bị hưng cảm cấp tính điều trị bằng lithi và Seroquel XR hoặc giả dược và Seroquel XR cho thấy rằng việc phối hợp Seroquel XR với lithi dẫn đến nhiều biến cố ngoại ý hơn (63% so với 48% ở Seroquel XR phối hợp với giả dược). Kết quả về an toàn cho thấy tần suất các triệu chứng ngoại tháp cao hơn được ghi nhận ở 16,8% bệnh nhân ở nhóm bổ sung lithi và 6,6% ở nhóm bổ sung giả dược, triệu chứng chủ yếu là run, được ghi nhận ở 15,6% bệnh nhân ở nhóm bổ sung lithi và 4,9% ở nhóm bổ sung giả dược. Tần suất buồn ngủ cao hơn ở nhóm dùng Seroquel XR phối hợp với lithi (12,7%) so với nhóm dùng

NAS

Seroquel XR phối hợp với giả dược (5,5%). Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân điều trị ở nhóm bổ sung lithi (8,0%) có tăng cân ($\geq 7\%$) ở cuối điều trị cao hơn so với bệnh nhân ở nhóm bổ sung giả dược (4,7%).

Các thử nghiệm dài hạn về ngăn ngừa tái phát có giai đoạn nhẵn mờ (khoảng từ 4 đến 36 tuần), trong giai đoạn này bệnh nhân điều trị với quetiapin, sau đó là một giai đoạn ngừng thuốc ngẫu nhiên, bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm quetiapin hoặc giả dược. Đối với bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm quetiapin, tăng cân trung bình trong giai đoạn nhẵn mờ là 2,56 kg; và vào tuần 48 của giai đoạn ngẫu nhiên, tăng cân trung bình là 3,22 kg so với khởi đầu giai đoạn nhẵn mờ. Đối với bệnh nhân phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm giả dược, tăng cân trung bình trong giai đoạn nhẵn mờ là 2,39 kg; và vào tuần 48 của giai đoạn ngẫu nhiên, tăng cân trung bình là 0,89 kg so với khởi đầu giai đoạn nhẵn mờ.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng loạn thần có liên quan đến sa sút trí tuệ, tần suất các biến cố ngoại ý trên mạch máu não tính trên 100 bệnh nhân năm ở nhóm sử dụng quetiapin không cao hơn so với nhóm sử dụng giả dược.

Trong tất cả các thử nghiệm ngắn hạn, đơn trị liệu, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$, tần suất xuất hiện ít nhất 1 lần thay đổi số lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ là 1,9% ở bệnh nhân điều trị với quetiapin so với 1,5% ở bệnh nhân điều trị với giả dược. Tần suất thay đổi đến $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ như nhau (0,2%) ở bệnh nhân điều trị với quetiapin và với giả dược. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng (có đối chứng với giả dược, nhẵn mờ, so sánh với thuốc có hoạt tính) trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$, tần suất xuất hiện ít nhất 1 lần thay đổi số lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ là 2,9% và đến $< 0,5 \times 10^9/L$ là 0,21% ở bệnh nhân điều trị với quetiapin.

Điều trị với quetiapin làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp phụ thuộc vào liều dùng. Tần suất thay đổi TSH là 3,2% ở nhóm quetiapin so với 2,7% ở nhóm giả dược. Tần suất các thay đổi thuận nghịch, có ý nghĩa lâm sàng của cả T_3 hoặc T_4 và TSH trong những thử nghiệm này thì hiếm và những thay đổi quan sát được về nồng độ hormon tuyến giáp không liên quan đến suy giáp có triệu chứng lâm sàng. T_4 toàn phần và T_4 tự do giảm tối đa trong vòng 6 tuần đầu điều trị với quetiapin, mà không giảm thêm nữa khi trong điều trị kéo dài. Khoảng 2/3 tất cả trường hợp, tác động trên nồng độ T_4 toàn phần và T_4 tự do sẽ mất khi ngừng sử dụng quetiapin, bất kể thời gian sử dụng thuốc.

Độc thủy tinh thể/ cườm mắt

Trong một nghiên cứu lâm sàng đánh giá khả năng gây độc thủy tinh thể của Seroquel (200-800 mg/ngày) so với risperidon (2-8 mg) trên bệnh nhân bị tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần dạng phân liệt, đối với bệnh nhân dùng thuốc ít nhất 21 tháng, tỷ lệ bệnh nhân tăng mức độ độc thủy tinh thể ở nhóm Seroquel (4%) không cao hơn so với nhóm risperidon (10%).

Trẻ em

Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả và an toàn của Seroquel được đánh giá qua nghiên cứu 3 tuần có đối chứng với giả dược trong điều trị hưng cảm ($n = 284$ bệnh nhân ở Mỹ, 10-17 tuổi). Khoảng 45% được chẩn đoán thêm bị rối loạn hiếu động thái quá thiếu tập trung (ADHD). Ngoài ra, một nghiên cứu 6 tuần có đối chứng với giả dược trong điều trị tâm thần phân liệt ($n = 222$ bệnh nhân 13-17 tuổi) đã được thực hiện. Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân đã biết không có đáp ứng với Seroquel được loại trừ. Trị liệu với Seroquel được khởi đầu với liều 50 mg/ngày và tăng lên 100 mg/ngày vào ngày thứ 2; các liều tiếp theo sau được điều chỉnh đến liều mục tiêu (hưng cảm: 400-600 mg/ngày; tâm thần phân liệt: 400-800 mg/ngày) với mức tăng 100 mg/ngày chia làm 2-3 lần/ngày.

Trong nghiên cứu trên hưng cảm, sự khác nhau về thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với ban đầu dựa trên tổng số điểm YMRS (nhóm trị liệu trừ nhóm giả dược) là -5,21 đối với Seroquel 400 mg/ngày và -6,56 đối với Seroquel 600 mg/ngày. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng (cải thiện YMRS $\geq 50\%$) là 64% đối với Seroquel 400 mg/ngày, 58% đối với 600 mg/ngày và 37% ở nhánh giả dược.

Trong nghiên cứu trên tâm thần phân liệt, sự khác nhau về thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với ban đầu dựa trên tổng số điểm PANSS (nhóm trị liệu trừ nhóm giả dược) là -8,16 đối với

Seroquel 400 mg/ngày và -9,29 đối với Seroquel 800 mg/ngày. Đối với cả hai phác đồ liều thấp (400 mg/ngày) và liều cao (800 mg/ngày), tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng, xác định khi giảm $\geq 30\%$ tổng điểm PANSS so với ban đầu, ở nhóm Seroquel không cao hơn ở nhóm giả dược. Sử dụng liều cao trong điều trị hưng cảm và tâm thần phân liệt đều cho mức độ đáp ứng thấp hơn.

Trong thử nghiệm thứ 3 ngắn hạn, đơn trị liệu, có đối chứng với giả dược trên trẻ em và trẻ vị thành niên (10-17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, hiệu quả của Seroquel XR đã không được chứng minh.

Chưa có dữ liệu về tác động duy trì hoặc ngăn ngừa tái phát ở nhóm bệnh nhân ở độ tuổi này.

An toàn trên lâm sàng

Trong các thử nghiệm ngắn hạn của quetiapin trên trẻ em, tỷ lệ EPS ở nhóm trị liệu so với nhóm giả dược lần lượt là 12,9% so với 5,3% trong thử nghiệm tâm thần phân liệt, 3,6% so với 1,1% trong thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực và 1,1% so với 0% trong thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực. Tỷ lệ tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu ở nhóm trị liệu so với nhóm giả dược là 17% so với 2,5% trong thử nghiệm tâm thần phân liệt và hưng cảm lưỡng cực, và 13,7% so với 6,8% trong thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực. Tỷ lệ các biến cố liên quan đến tự tử ở nhóm trị liệu so với nhóm giả dược là 1,4% so với 1,3% trong thử nghiệm tâm thần phân liệt, 1,0% so với 0% trong thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực, và 1,1% so với 0% trong thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực. Trong suốt thời gian theo dõi kéo dài sau điều trị ở thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực, có thêm hai biến cố liên quan đến tự tử ở hai bệnh nhân; một trong hai bệnh nhân đã có sử dụng quetiapin tại thời điểm có biến cố.

Tính an toàn dài hạn

Một nghiên cứu nhần mở, 26 tuần, mở rộng theo sau các nghiên cứu cấp tính ($n = 380$ bệnh nhân), sử dụng Seroquel với liều linh hoạt 400-800 mg/ngày, đã cung cấp thêm các dữ liệu về tính an toàn. Tăng huyết áp đã được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên và tăng cảm giác thèm ăn, các triệu chứng ngoại tháp và tăng nồng độ prolactin huyết thanh đã được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên với tần suất cao hơn ở người lớn (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*" và phần "*Tác dụng không mong muốn*"). Đối với tăng cân, khi điều chỉnh theo sự tăng trưởng bình thường trong khoảng thời gian dài, sự tăng chỉ số khối cơ thể (BMI) tối thiểu 0,5 độ lệch chuẩn so với ban đầu được sử dụng để đo sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng; 18,3% bệnh nhân điều trị với quetiapin trong tối thiểu 26 tuần đạt tiêu chí này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Quetiapin được hấp thu tốt sau khi uống. Nồng độ đỉnh của quetiapin and norquetiapin trong huyết tương đạt được khoảng 6 giờ sau khi uống Seroquel XR (T_{max}). Nồng độ phân tử tối đa ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa có hoạt tính norquetiapin bằng 35% nồng độ này của quetiapin.

Dược động học của quetiapin và norquetiapin là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng ở các liều đến 800 mg x 1 lần/ngày. Seroquel XR dùng 1 lần/ngày so sánh với cùng tổng liều mỗi ngày của quetiapin fumarat dạng phóng thích nhanh (Seroquel IR) sử dụng 2 lần/ngày, diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) là tương đương, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) thấp hơn 13% ở trạng thái ổn định. Khi so sánh Seroquel XR với Seroquel phóng thích nhanh, AUC chất chuyển hóa norquetiapin thấp hơn 18%.

Một nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của thức ăn trên sinh khả dụng của quetiapin cho thấy một bữa ăn giàu chất béo làm tăng có ý nghĩa thống kê C_{max} và AUC của Seroquel XR lần lượt khoảng 50% và 20%. Không thể loại trừ ảnh hưởng của bữa ăn giàu chất béo có thể lớn hơn trên công thức. Để so sánh, một bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến C_{max} hoặc AUC của quetiapin. Khuyến cáo dùng Seroquel XR 1 lần/ngày và không uống thuốc kèm thức ăn.

Phân bố

Quetiapin gắn kết với protein huyết tương khoảng 83%.

Chuyển hóa



Quetiapin được chuyển hóa hoàn toàn bởi gan, hợp chất gốc chiếm <5% các chất liên quan đến thuốc chưa chuyển hóa có trong phân và nước tiểu sau khi uống quetiapin được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ.

Các nghiên cứu *in vitro* xác định rằng CYP3A4 là men chính chịu trách nhiệm cho sự chuyển hóa quetiapin qua trung gian cytochrom P450. Norquetiapin chủ yếu được hình thành và chuyển hóa qua CYP3A4.

Quetiapin và một số chất chuyển hóa của nó (kể cả norquetiapin) là chất ức chế yếu hoạt tính cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4 *in vitro*. Sự ức chế CYP *in vitro* chỉ quan sát được ở liều cao hơn gấp 5 đến 50 lần liều chỉ định 300 đến 800 mg/ngày ở người. Dựa trên các kết quả *in vitro* này, sự phối hợp Seroquel XR với các thuốc khác có thể không ức chế đáng kể sự chuyển hóa của các thuốc phối hợp qua trung gian cytochrom P450. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy quetiapin có thể gây cảm ứng các enzym cytochrom P450. Tuy vậy, trong một nghiên cứu tương tác đặc hiệu trên bệnh nhân loạn thần, không thấy có sự gia tăng hoạt tính cytochrom P450 sau khi sử dụng quetiapin.

Thải trừ

Thời gian bán thải của quetiapin và norquetiapin theo thứ tự khoảng 7 và 12 giờ. Khoảng 73% thuốc được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu và 21% qua phân với ít hơn 5% tổng hoạt tính phóng xạ dưới dạng thuốc không đổi. Tỷ lệ trung bình tính theo nồng độ phân tử giữa quetiapin tự do và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương người norquetiapin bài tiết qua nước tiểu là <5%.

Các nhóm dân số đặc biệt

Giới tính

Dược động học của quetiapin không khác nhau giữa nam và nữ.

Người cao tuổi

Độ thanh thải trung bình của quetiapin ở người cao tuổi thấp hơn khoảng 30-50% so với ở người 18 - 65 tuổi.

Suy thận

Độ thanh thải trung bình của quetiapin trong huyết tương giảm khoảng 25% ở các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút/1,73m²) nhưng độ thanh thải của từng bệnh nhân nằm trong giới hạn cho người bình thường.

Suy gan

Trung bình độ thanh thải quetiapin trong huyết tương giảm khoảng 25% ở bệnh nhân suy gan (xơ gan do rượu ở tình trạng ổn định). Vì quetiapin được chuyển hóa hoàn toàn bởi gan, nồng độ quetiapin huyết tương cao hơn ở bệnh nhân suy gan, và có thể cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem “*Liều dùng và cách dùng*”).

Trẻ em

Các dữ liệu dược động học từ 9 trẻ 10-12 tuổi và 12 trẻ vị thành niên, đã điều trị ổn định với 400 mg quetiapin (Seroquel) hai lần/ngày. Ở tình trạng ổn định, nồng độ trong huyết tương đã bình thường theo liều của chất gốc ban đầu, quetiapin, ở trẻ em và trẻ vị thành niên (10-17 tuổi) nhìn chung tương tự với ở người lớn, mặc dù C_{max} ở trẻ em ở giới hạn trên của C_{max} ở người lớn. AUC và C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính, norquetiapin, theo thứ tự khoảng 62% và 49% ở trẻ em (10-12 tuổi), và 28% và 14% theo thứ tự ở trẻ vị thành niên (13-17 tuổi), cao hơn so với ở người lớn.

Chưa có dữ liệu của Seroquel XR ở trẻ em và trẻ vị thành niên.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản quá 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Baltimore Pike, Newark, Delaware, 19702, Mỹ.

CƠ SỞ ĐÓNG GÓI

AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Anh.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

dd-mm-yyyy

Doc ID-003974806 v2.0

© AstraZeneca 2019

Seroquel XR is a trademark of AstraZeneca group of companies.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

