

Rx- thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

OMNIVASTIN 50

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

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Quetiapine 50 mg (dưới dạng quetiapine fumarat)

Thành phần tá dược: Lactose, avicel M101, natri starch glycolate, calci hydro phosphat, kolidon K30, magnesi stearat, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén tròn bao phim, màu trắng, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn, cạnh và thành viên lồi lặn.

3. Chỉ định:

- Điều trị tâm thần phân liệt
- Điều trị rối loạn lưỡng cực:
 - Điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng trong rối loạn lưỡng cực
 - Điều trị các cơn trầm cảm nặng trong rối loạn lưỡng cực
 - Ngăn ngừa tái phát các cơn hưng cảm hoặc trầm cảm ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực đã đáp ứng với phương pháp điều trị bằng quetiapine.

4. Liều dùng và cách dùng:

LIỀU DÙNG

Liều ban đầu được khuyến cáo, cách hiệu chỉnh liều, khoảng liều và liều tối đa cho mỗi chỉ định được trình bày trong bảng 1. Sau liều ban đầu, có thể thực hiện điều chỉnh tăng liều hoặc giảm liều nếu cần, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Bảng 1: Liều khuyến cáo của quetiapine

Chỉ định	Liều ban đầu và cách điều chỉnh liều	Liều khuyến cáo	Liều tối đa
Tâm thần phân liệt - Ở người lớn	Ngày 1: 25 mg x 2 lần/ngày. Tăng dần 25mg - 50mg chia hai hoặc ba lần vào ngày 2 và 3 đến khoảng 300-400 mg vào ngày 4. Có thể điều chỉnh thêm theo mức tăng 25-50 mg hai lần một ngày, trong khoảng thời gian không ít hơn 2 ngày.	150-750 mg/ngày	750 mg/ngày
Tâm thần phân liệt - Ở thiếu niên (13 - 17 tuổi)	Ngày 1: 25 mg x 2 lần/ngày. Ngày 2: 2 lần mỗi ngày với tổng liều 100 mg. Ngày 3: 2 lần mỗi ngày với tổng liều 200 mg. Ngày 4: 2 lần mỗi ngày với tổng liều 300 mg. Ngày 5: 2 lần mỗi ngày với tổng liều 400 mg. Có thể điều chỉnh thêm với mức tăng không quá 100 mg/ngày trong phạm vi liều khuyến cáo là 400-800 mg/ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp, có thể dùng 3 lần mỗi ngày.	400-800 mg/ngày	800 mg/ngày
Tâm thần phân liệt- Liều duy trì	Không áp dụng	400-800 mg/ngày	800 mg/ngày
Hưng cảm lưỡng cực - Ở người lớn Đơn trị liệu hoặc hỗ trợ cho lithium hoặc divalproex	Ngày 1: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 100 mg. Ngày 2: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 200 mg. Ngày 3: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 300 mg. Ngày 4: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 400 mg. Nên tăng liều dần không quá 200 mg/ngày khi tiếp tục điều chỉnh liều lên đến 800 mg/ngày vào ngày thứ 6	400-800 mg/ngày	800 mg/ngày
Hưng cảm lưỡng cực - Ở trẻ em và thiếu niên (10-17 tuổi). Đơn trị liệu	Ngày 1: 25 mg x 2 lần / ngày. Ngày 2: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 100 mg. Ngày 3: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 200 mg. Ngày 4: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 300 mg.	400-600 mg/ngày	600 mg/ngày

	Ngày 5: Hai lần mỗi ngày với tổng liều 400 mg. Nên điều chỉnh thêm với mức tăng không quá 100 mg/ngày trong phạm vi liều khuyến cáo là 400 - 600 mg/ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp, có thể dùng ba lần mỗi ngày.		
Trầm cảm lưỡng cực - Ở người lớn	Một lần mỗi ngày trước khi đi ngủ Ngày 1: 50 mg. Ngày 2: 100 mg. Ngày 3: 200 mg. Ngày 4: 300 mg.	300 mg/ngày	300 mg/ngày
Rối loạn lưỡng cực I Điều trị duy trì - ở người lớn	Dùng hai lần mỗi ngày với tổng liều 400 đến 800 mg/ngày dưới dạng hỗ trợ cho lithium hoặc divalproex. Nói chung, trong giai đoạn duy trì, bệnh nhân tiếp tục dùng liều đã ổn định trước đó.	400-800 mg/ngày	800 mg/ngày

Điều trị duy trì cho bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I

Điều trị duy trì - Bệnh nhân nên được đánh giá lại định kỳ để xác định sự cần thiết phải điều trị duy trì và liều dùng thích hợp cho việc điều trị đó.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi

Cần cân nhắc điều chỉnh liều chậm hơn và liều mục tiêu thấp hơn ở người cao tuổi và bệnh nhân suy nhược hoặc những người có thể phản ứng hạ huyết áp. Khi được chỉ định, nên thực hiện tăng liều một cách thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân cao tuổi nên bắt đầu dùng quetiapine 50 mg/ngày và có thể tăng liều theo từng mức 50 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan

Bệnh nhân suy gan nên bắt đầu dùng liều 25 mg/ngày. Nên tăng liều hàng ngày với mức tăng dần từ 25 - 50 mg/ngày đến liều biểu quá, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4

Nên giảm liều quetiapine xuống còn 1/6 liều ban đầu khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, indinavir, ritonavir, nefazodone,...). Khi ngừng sử dụng thuốc ức chế CYP3A4, nên tăng liều quetiapine lên 6 lần.

Điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4

Nên tăng liều quetiapine gấp 5 lần liều ban đầu khi được dùng kết hợp với điều trị lâu dài (ví dụ, hơn 7 đến 14 ngày) thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ, phenytoin, carbamazepine, rifampin, avasimibe, St. John's wort,...). Nên điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Khi ngừng sử dụng các thuốc cảm ứng CYP3A4, nên giảm liều của quetiapine xuống liều ban đầu trong vòng 7 - 14 ngày.

Bắt đầu lại điều trị ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị trước đó

Mặc dù không có dữ liệu để cập cụ thể đến việc bắt đầu lại điều trị, nhưng khi bắt đầu điều trị lại ở những bệnh nhân đã ngừng sử dụng quetiapine trong hơn một tuần thì nên tuân thủ lịch trình dùng thuốc ban đầu. Khi bắt đầu sử dụng lại liều cho bệnh nhân đã ngừng sử dụng quetiapine dưới một tuần, có thể không cần tăng liều dần dần và có thể bắt đầu lại liều duy trì.

Chuyển từ thuốc chống loạn thần

Không có dữ liệu được thu thập một cách có hệ thống để giải quyết cụ thể việc chuyển bệnh nhân tâm thần phân liệt từ thuốc chống loạn thần sang dùng quetiapine, hoặc liên quan đến việc dùng đồng thời với thuốc chống loạn thần. Mặc dù việc ngừng ngay việc điều trị chống loạn thần trước đó có thể được chấp nhận đối với một số bệnh nhân tâm thần phân liệt, thì việc ngừng thuốc từ từ có thể phù hợp nhất đối với những bệnh nhân khác. Trong mọi trường hợp, nên giảm thiểu thời gian dùng thuốc chống loạn thần chồng chéo. Khi chuyển bệnh nhân tâm thần phân liệt từ thuốc chống loạn thần, nếu phù hợp về mặt y tế, hãy bắt đầu điều trị bằng quetiapine thay cho lần tiếp kế tiếp theo lịch trình. Sự cần thiết tiếp tục sử dụng thuốc EPS hiện tại cần được đánh giá lại định kỳ.

CÁCH DÙNG: Thuốc dùng đường uống. Quetiapine có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với quetiapine hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 như các thuốc ức chế protease HIV, các thuốc kháng nấm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

CẢNH BÁO: TĂNG TỶ LỆ TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI RỐI LOẠN TÂM THẦN LIÊN QUAN ĐẾN SA SÚT TRÍ TUỆ; VÀ Ý NGHĨ VÀ HÀNH VI TỰ TỬ

Tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến chứng sa sút trí tuệ.

Bệnh nhân cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến chứng sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần có nguy cơ tử vong cao hơn. Quetiapine không được chấp thuận để điều trị bệnh nhân rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ.

Ý nghĩ và hành vi tự tử:

Thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành vi tự tử ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên trong các nghiên cứu ngắn hạn. Các nghiên cứu này không cho thấy sự gia tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành vi tự tử khi sử dụng thuốc chống

trầm cảm ở bệnh nhân trên 24 tuổi; nguy cơ giảm khi sử dụng thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.
 Ở những bệnh nhân ở mọi lứa tuổi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, hãy theo dõi chặt chẽ tình trạng xấu đi, và sự xuất hiện của các ý nghĩ và hành vi tự tử. Tư vấn cho gia đình và người chăm sóc về sự cần thiết phải theo dõi và trao đổi chặt chẽ với người kê đơn.
 Quetiapine không được chấp thuận sử dụng cho bệnh nhi dưới 10 tuổi.

Giá tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng loạn thần liên quan đến sa sút trí tuệ

Bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần có nguy cơ tử vong cao hơn. Phân tích 17 thử nghiệm có đối chứng với giả dược (thời gian nghiên cứu là 10 tuần), phần lớn ở những bệnh nhân dùng thuốc chống loạn thần không điển hình, cho thấy nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc cao gấp từ 1,6 đến 1,7 lần nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Trong quá trình thử nghiệm có đối chứng kéo dài 10 tuần điển hình, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc là khoảng 4,5% so với tỷ lệ khoảng 2,6% ở nhóm dùng giả dược. Mặc dù nguyên nhân tử vong rất đa dạng, hầu hết các trường hợp tử vong có thể do tim mạch (ví dụ, suy tim, đột tử) hoặc do nhiễm trùng (ví dụ, viêm phổi). Các nghiên cứu quan sát cho thấy, tương tự như các thuốc chống loạn thần không điển hình, điều trị bằng các thuốc chống loạn thần thông thường có thể làm tăng tỷ lệ tử vong. Hiện chưa rõ về mức độ mà các phát hiện về tỷ lệ tử vong gia tăng trong các nghiên cứu quan sát có thể được cho là do thuốc chống loạn thần thay vì một số đặc điểm của bệnh nhân. Quetiapine không được chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ (xem BẢNG CẢNH BÁO).

Suy nghĩ và hành vi tự tử ở thanh thiếu niên và thanh niên

Bệnh nhân mắc chứng rối loạn trầm cảm nặng (MDD), cả người lớn và trẻ em, có thể bị trầm cảm nặng hơn và / hoặc xuất hiện ý nghĩ và hành vi tự tử hoặc những thay đổi bất thường trong hành vi, cho dù họ có đang dùng thuốc chống trầm cảm hay không, và nguy cơ này có thể tồn tại cho đến khi thuyên giảm đáng kể. Tự tử là nguy cơ của bệnh trầm cảm và một số rối loạn tâm thần khác, và chính chứng rối loạn này là dấu hiệu dự báo mạnh nhất về hành vi tự tử. Tuy nhiên, đã có mối lo ngại từ lâu rằng thuốc chống trầm cảm có thể làm trầm trọng thêm và xuất hiện ý nghĩ tự tử ở một số bệnh nhân trong giai đoạn đầu điều trị. Các phân tích tổng hợp của các thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng giả dược về thuốc chống trầm cảm (SSRIs và các loại thuốc khác) cho thấy những loại thuốc này làm tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành vi tự tử (tự sát) ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên (từ 18 đến 24 tuổi) bị rối loạn trầm cảm nặng (MDD) và các rối loạn tâm thần khác. Các nghiên cứu ngắn hạn không cho thấy sự gia tăng nguy cơ tự tử khi dùng thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở người lớn trên 24 tuổi; nguy cơ giảm so với giả dược ở người lớn từ 65 tuổi trở lên.

Các phân tích tổng hợp của các thử nghiệm có đối chứng giả dược ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc MDD, rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD) hoặc các rối loạn tâm thần khác bao gồm tổng cộng 24 thử nghiệm ngắn hạn về 9 loại thuốc chống trầm cảm trên 4.400 bệnh nhân. Các phân tích tổng hợp của các thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở người lớn mắc MDD hoặc các rối loạn tâm thần khác bao gồm tổng cộng 295 thử nghiệm ngắn hạn (thời gian trung bình là 2 tháng) với 11 loại thuốc chống trầm cảm trên 77.000 bệnh nhân. Có sự khác biệt đáng kể về nguy cơ tự tử giữa các loại thuốc, nhưng có xu hướng gia tăng ở bệnh nhân trẻ tuổi đối với hầu hết các loại thuốc được nghiên cứu. Có sự khác biệt về nguy cơ tự tử tuyệt đối giữa các chỉ định khác nhau, với tỷ lệ mắc bệnh MDD cao nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt về nguy cơ (thuốc so với giả dược) tương đối ổn định trong các nhóm tuổi và giữa các chỉ định. Những khác biệt về nguy cơ này (sự khác biệt giữa thuốc và giả dược về số trường hợp tự tử trên 1000 bệnh nhân được điều trị) được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: Sự khác biệt giữa thuốc và giả dược về số trường hợp tự tử trên 1000 bệnh nhân được điều trị

Độ tuổi	Sự khác biệt giữa thuốc và giả dược về số trường hợp tự tử trên 1000 bệnh nhân được điều trị
	Tăng so với giả dược
< 18	Tăng 14 trường hợp
18 - 24	Tăng 5 trường hợp
	Giảm so với giả dược
25 - 64	Lì hơn 1 trường hợp
≥ 65	Lì hơn 6 trường hợp

Không có trường hợp tự tử nào xảy ra trong bất kỳ thử nghiệm nhi khoa nào. Đã có trường hợp tự tử trong các thử nghiệm ở người lớn, nhưng con số không đủ để đưa ra kết luận về ảnh hưởng của thuốc đối với việc tự tử.

Người ta vẫn chưa biết liệu nguy cơ tự tử có kéo dài khi sử dụng lâu dài hay không, tức là sau vài tháng. Tuy nhiên, có bằng chứng đáng kể từ các thử nghiệm duy trì có đối chứng với giả dược ở người lớn bị trầm cảm rằng việc sử dụng thuốc chống trầm cảm có thể trì hoãn sự tái phát trầm cảm.

Tất cả bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm cho bất kỳ chỉ định nào đều phải được theo dõi thích hợp và chặt chẽ về tình trạng xấu đi trên lâm sàng, ý nghĩ tự tử và những thay đổi bất thường về hành vi, đặc biệt là trong vài tháng đầu điều trị bằng thuốc, hoặc vào những thời điểm thay đổi liều, hoặc tăng lên, hoặc giảm liều.

Các triệu chứng sau đây: lo lắng, kích động, hoang loạn, mất ngủ, cầu kinh, thù địch, hung hăng, bốc đồng, bồn chồn (bồn chồn tâm thần vận động), hưng cảm nhẹ và hưng cảm, đã được báo cáo ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm cho chứng rối loạn trầm cảm nặng. Đối với các chỉ định khác, cả tâm thần và không tâm thần. Mặc dù mối liên hệ nhân quả giữa sự xuất hiện của các triệu chứng như vậy với tình trạng trầm cảm trầm trọng hơn và/hoặc sự xuất hiện của các xung động tự tử vẫn chưa được thiết lập, nhưng vẫn có lo ngại rằng các triệu chứng như vậy có thể là dấu hiệu báo trước cho hành vi tự tử mới phát.

Cần cân nhắc việc thay đổi phác đồ điều trị, bao gồm cả việc có thể ngừng dùng thuốc, ở những bệnh nhân trầm cảm kéo dài nặng hơn, hoặc những người đang có ý định tự tử cấp tính hoặc các triệu chứng có thể báo trước tình trạng trầm cảm hoặc tự tử trầm trọng hơn, đặc biệt nếu các triệu chứng này nghiêm trọng, đột ngột khởi phát, hoặc không phải là một phần trong các triệu

chứng hiện tại của bệnh nhân.

Gia đình và người chăm sóc bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm do rối loạn trầm cảm nặng hoặc các chỉ định khác, cả tâm thần và không tâm thần, cần được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi bệnh nhân về sự xuất hiện các triệu chứng kích động, cấu kinh, thay đổi bất thường trong hành vi và các triệu chứng khác được mô tả ở trên, cũng như sự xuất hiện của ý nghĩ tự tử, và phải báo cáo ngay các triệu chứng đó cho bác sĩ. Việc giám sát như vậy nên bao gồm sự quan sát hàng ngày của gia đình và người chăm sóc. Nên kê đơn quetiapine với số lượng viên nhỏ nhất phù hợp với việc điều trị cho bệnh nhân, để giảm nguy cơ quá liều.

Sàng lọc bệnh nhân rối loạn lưỡng cực: Giai đoạn trầm cảm nặng có thể là biểu hiện ban đầu của rối loạn lưỡng cực. Người ta thường tin rằng (mặc dù chưa được xác nhận trong các thử nghiệm có kiểm soát) việc điều trị một giai đoạn như vậy bằng thuốc chống trầm cảm có thể làm tăng khả năng xuất hiện giai đoạn hỗn hợp / hưng cảm ở những bệnh nhân có nguy cơ bị rối loạn lưỡng cực. Cho dù bất kỳ triệu chứng nào được mô tả ở trên có biểu hiện sự chuyển đổi như vậy hay không vẫn chưa được biết. Tuy nhiên, trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, bao gồm quetiapine, bệnh nhân có các triệu chứng trầm cảm phải được sàng lọc đầy đủ để xác định xem họ có nguy cơ bị rối loạn lưỡng cực hay không; việc sàng lọc như vậy nên bao gồm tiền sử tâm thần chi tiết, bao gồm tiền sử gia đình, rối loạn lưỡng cực và trầm cảm.

Các phản ứng bất lợi trên mạch máu não, bao gồm cả đột quỵ, ở bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ

Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược với risperidone, aripiprazole và olanzapine ở người cao tuổi bị sa sút trí tuệ, tỷ lệ xảy ra các phản ứng bất lợi trên mạch máu não cao hơn (tái hiện mạch máu não và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua) bao gồm tử vong so với nhóm đối giả dược.

Quetiapine không được chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS)

Một phức hợp triệu chứng có khả năng gây tử vong được gọi là Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS) đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng thuốc chống loạn thần, bao gồm quetiapine. Các trường hợp NMS hiếm gặp đã được báo cáo với quetiapine. Biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và có bằng chứng về sự mất ổn định hệ thần kinh tự chủ (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatinin phosphokinase, myoglobin niệu (tiểu cơ vân) và suy thận cấp.

Việc đánh giá chẩn đoán bệnh nhân mắc hội chứng này rất phức tạp. Khi đưa ra chẩn đoán, điều quan trọng là phải loại trừ các trường hợp có biểu hiện lâm sàng bao gồm cả bệnh lý nội khoa nghiêm trọng (ví dụ: viêm phổi, nhiễm trùng toàn thân,...) và các dấu hiệu và hội chứng ngoại tháp (EPS) không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ. Các dấu hiệu quan trọng khác trong chẩn đoán phân biệt bao gồm độc tính kháng cholinergic trung ương, đột quỵ do nhiệt, sốt do thuốc và bệnh lý nguyên phát của hệ thần kinh trung ương (CNS).

Cách xử trí NMS bao gồm: 1) Ngừng ngay lập tức các thuốc chống loạn thần và các thuốc khác không cần thiết cho việc điều trị đồng thời; 2) Điều trị triệu chứng chuyên sâu và theo dõi y tế; và 3) Điều trị bất kỳ vấn đề y tế nghiêm trọng nào đi kèm mà có sẵn các phương pháp điều trị cụ thể. Không có thỏa thuận chung về phác đồ điều trị bằng thuốc cụ thể cho NMS.

Nếu bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc chống loạn thần sau khi hồi phục NMS, khả năng sử dụng lại liệu pháp điều trị bằng thuốc cần được xem xét cẩn thận. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận vì các trường hợp tái phát NMS đã được báo cáo.

Thay đổi về chuyển hóa

Thuốc chống loạn thần không điển hình có liên quan đến những nguy cơ chuyển hóa bao gồm tăng đường huyết / đái tháo đường, rối loạn lipid máu và tăng cân. Mặc dù tất cả các loại thuốc trong nhóm đã được chứng minh là có thể gây ra một số thay đổi về chuyển hóa, nhưng mỗi loại thuốc đều có nguy cơ cụ thể riêng. Ở một số bệnh nhân, nhiều thông số chuyển hóa về cân nặng, đường huyết và lipid ngày càng xấu đi đã được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng. Những thay đổi về chuyển hóa này phải được xử trí phù hợp về mặt lâm sàng.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường

Tăng đường huyết, trong một số trường hợp nặng và liên quan đến nhiễm toan octon hoặc tăng áp lực thẩm thấu do tăng đường huyết hoặc tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm quetiapine. Đánh giá mối quan hệ giữa việc sử dụng thuốc chống loạn thần không điển hình và các bất thường về glucose rất phức tạp do khả năng tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân tâm thần phân liệt và tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường ngày càng tăng trong dân số. Với những yếu tố gây nhiễu này, mối quan hệ giữa việc sử dụng thuốc chống loạn thần không điển hình và các phản ứng bất lợi do tăng đường huyết vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình. Chưa ước tính được chính xác ngay cơ xảy ra các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình.

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường và bắt đầu điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình nên được theo dõi thường xuyên để phát hiện tình trạng kiểm soát đường huyết xấu đi. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ của bệnh đái tháo đường (ví dụ, béo phì, tiền sử gia đình mắc bệnh đái tháo đường) đang bắt đầu điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình nên làm xét nghiệm đường huyết lúc đói khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị. Bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình nên được theo dõi các triệu chứng tăng đường huyết bao gồm khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và suy nhược. Những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng tăng đường huyết khi điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình nên làm xét nghiệm đường huyết lúc đói. Trong một số trường hợp, tình trạng tăng đường huyết đã được giải quyết khi ngừng dùng thuốc chống loạn thần không điển hình; tuy nhiên, một số bệnh nhân cần tiếp tục điều trị đái tháo đường mặc dù đã ngừng dùng thuốc nghi ngờ.

Người lớn:

Bảng 3: Glucose lúc đói — Tỷ lệ bệnh nhân chuyển sang ≥ 126 mg/dL trong nghiên cứu ngắn hạn (≤ 12 tuần) có đối chứng giả dược¹

Thông số xét nghiệm	Loại thay đổi (ít nhất một lần) so với ban đầu	Mục tiêu điều trị	N	Số bệnh nhân (n)
Glucose lúc đói	Bình thường đến cao (<100 mg/dL đến ≥ 126 mg/dL)	Quetiapine	2907	71 (2,4%)
		Giả dược	1346	19 (1,4%)
	Bình thường đến cao (≥ 100 mg/dL và < 126 mg/dL đến ≥ 126 mg/dL)	Quetiapine	572	67 (11,7%)
		Giả dược	279	33 (11,8%)

1: Bao gồm dữ liệu quetiapine và quetiapine dạng phóng thích kéo dài.

Trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần (có kiểm soát, 115 bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine) được thiết kế để đánh giá tình trạng đường huyết bằng xét nghiệm dung nạp glucose đường uống của tất cả bệnh nhân, ở tuần thứ 24, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ glucose ≥ 200 mg/dL là 1,7% và tỷ lệ bệnh nhân có đường huyết lúc đói ≥ 126 mg/dL là 2,6%. Sự thay đổi trung bình về đường huyết lúc đói so với ban đầu là 3,2 mg/dL và sự thay đổi trung bình về đường huyết trong 2 giờ so với ban đầu là -1,8 mg/dL đối với quetiapine.

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng ngừng thuốc ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược trong thời gian dài để duy trì rối loạn lưỡng cực, thời gian phơi nhiễm trung bình là 213 ngày đối với quetiapine (646 bệnh nhân) và 152 ngày đối với giả dược (680 bệnh nhân), mức thay đổi trung bình của glucose so với ban đầu là +5,0 mg/dL đối với quetiapine và -0,05 mg/dL đối với giả dược. Tỷ lệ được điều chỉnh theo mức độ phơi nhiễm của bất kỳ mức tăng đường huyết nào (≥ 126 mg/dL) đối với bệnh nhân hơn 8 giờ kể từ bữa ăn (tự nhiên, một số bệnh nhân có thể không bị ngăn cản lượng calo đưa vào từ chất lỏng trong thời gian nhịn ăn) là 18,0 trên 100 số năm bệnh nhân đối với quetiapine (10,7% bệnh nhân; n = 556) và 9,5 đối với giả dược trên 100 năm bệnh nhân (4,6% bệnh nhân; n = 581).

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Trong một nghiên cứu đơn trị liệu quetiapine có đối chứng giả dược trên bệnh nhân thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi) bị tâm thần phân liệt (kéo dài 6 tuần), sự thay đổi trung bình về mức đường huyết lúc đói của quetiapine (n = 138) so với giả dược (n = 67) là -0,75 mg/dL so với -1,70 mg/dL. Trong một nghiên cứu đơn trị liệu quetiapine có đối chứng giả dược trên trẻ em và bệnh nhân thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần), sự thay đổi trung bình về mức đường huyết lúc đói đối với quetiapine (n = 170) so với giả dược (n = 81) là 3,62 mg/dL so với -1,17 mg/dL. Không có bệnh nhân nào trong cả hai nghiên cứu có mức đường huyết lúc đói ban đầu bình thường (<100 mg/dL) hoặc mức đường huyết lúc đói ở mức giới hạn ban đầu (≥ 100 mg/dL và < 126 mg/dL) có mức đường huyết ≥ 126 mg/dL.

Trong một nghiên cứu đơn trị liệu quetiapine dạng phóng thích kéo dài có đối chứng giả dược (kéo dài 8 tuần) ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, trong đó hiện quả chưa được xác lập, sự thay đổi trung bình về mức đường huyết lúc đói của quetiapine phóng thích kéo dài (n = 60) so với giả dược (n = 62) là 1,8 mg/dL so với 1,6 mg/dL. Trong nghiên cứu này, không có bệnh nhân nào trong nhóm dùng quetiapine phóng thích kéo dài hoặc nhóm được điều trị bằng giả dược có mức đường huyết lúc đói ban đầu bình thường (<100 mg/dL) nhưng lại có mức đường huyết tăng > 126 mg/dL. Có một bệnh nhân trong nhóm dùng quetiapine phóng thích kéo dài có mức đường huyết lúc đói ở mức giới hạn ban đầu (> 100 mg/dL và < 126 mg/dL) có mức tăng đường huyết tăng > 126 mg/dL so với không có bệnh nhân nào trong nhóm giả dược.

Rối loạn lipid máu

Người lớn:

Bảng 4 cho thấy tỷ lệ phần trăm bệnh nhân trưởng thành có sự thay đổi về cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol so với ban đầu theo chỉ định trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine.

Bảng 4: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân trưởng thành có sự thay đổi về cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-Cholesterol và HDL-Cholesterol từ mức cơ bản đến mức có ý nghĩa lâm sàng theo chỉ định.

Thông số xét nghiệm	Chỉ định	Nhóm điều trị	N	Số bệnh nhân n (%)
Cholesterol toàn phần ≥ 240 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	137	24 (18%)
		Giả dược	92	6 (7%)
	Rối loạn lưỡng cực ²	Quetiapine	463	41 (9%)
		Giả dược	250	15 (6%)
Triglyceride ≥ 200 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	120	26 (22%)
		Giả dược	70	11 (16%)
	Rối loạn lưỡng cực ²	Quetiapine	436	59 (14%)
		Giả dược	232	20 (9%)
LDL-cholesterol ≥ 160 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	na ³	na ³
		Giả dược	na ³	na ³
	Rối loạn lưỡng cực ²	Quetiapine	463	29 (6%)
		Giả dược	256	12 (5%)
HDL-cholesterol	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	na ³	na ³

≤ 40 mg/dL	Rối loạn lưỡng cực ²	Giả dược	na ³	na ³
		Quetiapine	393	56 (14%)
		Giả dược	214	29 (14%)

¹ Trong 6 tuần

² Trong 8 tuần

³ Các thông số không được đo lường trong các nghiên cứu dùng quetiapine cho bệnh tâm thần phân liệt.

Trẻ em và Thanh thiếu niên:

Bảng 5 cho thấy tỷ lệ phần trăm trẻ em và thanh thiếu niên có sự thay đổi về cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol so với ban đầu trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine.

Bảng 5: Tỷ lệ phần trăm trẻ em và thanh thiếu niên có sự thay đổi về cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-Cholesterol và HDL-Cholesterol từ mức cơ bản đến mức có ý nghĩa lâm sàng.

Thông số xét nghiệm	Chỉ định	Nhóm điều trị	N	Số bệnh nhân n (%)
Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	107	13 (12%)
		Giả dược	56	1 (2%)
	Rối loạn hưng cảm ¹	Quetiapine	159	16 (10%)
		Giả dược	66	2 (3%)
Triglyceride ≥ 150 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	103	17 (17%)
		Giả dược	51	4 (8%)
	Rối loạn hưng cảm ¹	Quetiapine	149	32 (22%)
		Giả dược	60	8 (13%)
LDL-cholesterol ≥ 130 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	112	4 (4%)
		Giả dược	60	1 (2%)
	Rối loạn hưng cảm ¹	Quetiapine	169	13 (8%)
		Giả dược	74	4 (5%)
HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dL	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	104	16 (15%)
		Giả dược	54	10 (19%)
	Rối loạn hưng cảm ²	Quetiapine	154	16 (10%)
		Giả dược	61	4 (7%)

¹ 13 đến 17 tuổi, trong 6 tuần

² 10 đến 17 tuổi, trong 3 tuần

Trong một nghiên cứu đơn trị liệu quetiapine dạng phóng thích kéo dài có đối chứng giả dược (kéo dài 8 tuần) ở trẻ em và thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, trong đó hiệu quả chưa được xác lập, tỷ lệ phần trăm trẻ em và thanh thiếu niên có sự thay đổi về cholesterol toàn phần (≥ 200 mg/dL), triglyceride (≥ 150 mg/dL), LDL-cholesterol (≥ 130 mg/dL) và HDL-cholesterol (≤ 40 mg/dL) từ mức cơ bản đến mức có ý nghĩa lâm sàng là: cholesterol toàn phần 8% (7/83) đối với quetiapine phóng thích kéo dài so với 6% (5/84) đối với giả dược; triglyceride 28% (22/80) đối với quetiapine phóng thích kéo dài so với 9% (7/82) đối với giả dược; LDL-cholesterol 2% (2/86) đối với quetiapine phóng thích kéo dài so với 4% (3/85) đối với giả dược và HDL-cholesterol 20% (13/65) đối với quetiapine phóng thích kéo dài so với 15% (11/74) đối với giả dược.

Tăng cân

Tăng cân đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng. Bệnh nhân dùng quetiapine nên được theo dõi cân nặng thường xuyên.

Người lớn: Trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine, những trường hợp tăng cân sau đây đã được báo cáo.

Bảng 6: Tỷ lệ bệnh nhân tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể (người lớn)

Dấu hiệu quan trọng	Chỉ định	Mục tiêu điều trị	N	Số bệnh nhân n (%)
Tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	391	89 (23%)
		Giả dược	206	11 (6%)
	Rối loạn hưng cảm (đơn trị liệu) ²	Quetiapine	209	44 (21%)
		Giả dược	198	13 (7%)
	Rối loạn hưng cảm (liệu pháp hỗ trợ) ³	Quetiapine	196	25 (13%)
		Giả dược	203	8 (4%)
Rối loạn lưỡng cực ⁴	Quetiapine	554	47 (8%)	
	Giả dược	295	7 (2%)	

¹ Trong 6 tuần² Trong 12 tuần³ Trong 3 tuần⁴ Trong 8 tuần*Trẻ em và thanh thiếu niên:*

Trong hai thử nghiệm lâm sàng với quetiapine, một ở bệnh hưng cảm lưỡng cực và một ở bệnh tâm thần phân liệt, đã báo cáo về tăng cân được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7: Tỷ lệ bệnh nhân tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể (trẻ em và thanh thiếu niên)

Dấu hiệu quan trọng	Chỉ định	Nhóm điều trị	N	Số bệnh nhân (%)
Tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể	Tâm thần phân liệt ¹	Quetiapine	111	23 (21%)
		Giả dược	44	3 (7%)
	Rối loạn hưng cảm (đơn trị liệu) ²	Quetiapine	157	18 (12%)
		Giả dược	68	0 (0%)

¹ thời gian 6 tuần² thời gian 3 tuần

Sự thay đổi trung bình về cân nặng trong thử nghiệm ở bệnh tâm thần phân liệt là 2,0 kg ở nhóm quetiapine và -0,4 kg ở nhóm giả dược và trong thử nghiệm ở bệnh hưng cảm lưỡng cực, là 1,7 kg ở nhóm quetiapine và 0,4 kg ở nhóm giả dược.

Trong một nghiên cứu nhân mô thu nhận bệnh nhân từ hai thử nghiệm nhi khoa trên, 63% bệnh nhân (241/380) đã hoàn thành 26 tuần điều trị bằng quetiapine. Sau 26 tuần điều trị, trọng lượng cơ thể tăng trung bình là 4,4 kg. 45% bệnh nhân tăng ≥ 7% trọng lượng cơ thể, không được điều chỉnh để tăng trưởng bình thường. Để điều chỉnh mức tăng trưởng bình thường trong 26 tuần, mức tăng ít nhất 0,5 độ lệch chuẩn so với ban đầu trong BMI được sử dụng như một thước đo cho sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng; 18,3% bệnh nhân dùng quetiapine đáp ứng tiêu chí này sau 26 tuần điều trị.

Trong một thử nghiệm lâm sàng dùng quetiapine dạng phóng thích kéo dài ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị tâm cảm lưỡng cực, trong đó hiệu quả chưa được xác lập, tỷ lệ bệnh nhân tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể tại bất kỳ thời điểm nào là 15% (14/92) ở nhóm dùng quetiapine dạng phóng thích kéo dài so với 10% (10/100) ở nhóm dùng giả dược. Sự thay đổi trung bình về cân nặng là 1,4 kg ở nhóm dùng quetiapine dạng phóng thích kéo dài so với 0,6 kg ở nhóm dùng giả dược.

Khi điều trị cho bệnh nhi bằng quetiapine theo bất kỳ chỉ định nào, nên đánh giá mức tăng cân so với mức tăng trưởng bình thường.

Rối loạn vận động muộn

Hội chứng rối loạn vận động có khả năng không hồi phục, không chú ý, có thể phát triển ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần, bao gồm quetiapine. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc hội chứng này có thể cao nhất ở người cao tuổi, đặc biệt là phụ nữ cao tuổi, nhưng không thể dựa vào ước tính tỷ lệ hiện mắc để dự đoán khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống loạn thần, bệnh nhân nào có khả năng phát triển hội chứng. Liệu các thuốc chống loạn thần có khác nhau về khả năng gây ra rối loạn vận động muộn hay không vẫn chưa được biết.

Nguy cơ phát triển rối loạn vận động muộn và khả năng trở nên không thể phục hồi được cho là sẽ tăng lên khi thời gian điều trị và tổng liều tích lũy của thuốc chống loạn thần dùng của bệnh nhân tăng lên. Tuy nhiên, hội chứng này có thể phát triển, mặc dù ít gặp hơn nhiều, sau thời gian điều trị tương đối ngắn ở liều thấp hoặc thậm chí có thể phát triển sau khi ngừng điều trị.

Rối loạn vận động muộn có thể thuyên giảm, một phần hoặc hoàn toàn, nếu ngừng điều trị bằng thuốc chống loạn thần. Tuy nhiên, việc điều trị thuốc chống loạn thần có thể ức chế (hoặc ức chế một phần) các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng và do đó có thể che giấu triệu chứng cơ bản. Ảnh hưởng của việc ức chế triệu chứng đối với quá trình diễn biến lâu dài của hội chứng vẫn chưa được biết rõ.

Với những cân nhắc này, quetiapine nên được kê đơn theo cách giúp giảm thiểu sự xuất hiện của rối loạn vận động muộn nhất. Điều trị chống loạn thần mạn tính thường nên được đánh riêng cho những bệnh nhân có thể bị một căn bệnh mạn tính (1) được biết là đáp ứng với các loại thuốc chống loạn thần, và (2) đối với những người không có phương pháp điều trị thay thế, hiệu quả tương đương nhưng ít gây hại hơn. Ở những bệnh nhân cần điều trị lâu dài, nên dùng liều nhỏ nhất và thời gian điều trị ngắn nhất tạo ra đáp ứng lâm sàng thỏa đáng. Cần định kỳ đánh giá lại nhu cầu tiếp tục điều trị.

Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn xuất hiện ở bệnh nhân đang dùng quetiapine, cần cân nhắc ngừng thuốc. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể cần điều trị bằng quetiapine bất chấp sự hiện diện của hội chứng này.

Hạ huyết áp

Quetiapine có thể gây hạ huyết áp thể đứng kèm theo chóng mặt, nhịp tim nhanh và ngất ở một số bệnh nhân, đặc biệt là trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu, có thể phản ánh đặc tính đối kháng α_1 -adrenergic của thuốc. Ngất được báo cáo ở 1% (28/3265) bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine, so với 0,2% (2/954) ở nhóm dùng giả dược và khoảng 0,4% (2/527) ở nhóm thuốc đối chứng tích cực. Hạ huyết áp thể đứng, chóng mặt và ngất có thể dẫn đến té ngã.

Quetiapine nên được sử dụng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân đã biết có bệnh tim mạch (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim hoặc bất thường dẫn truyền), bệnh mạch máu não hoặc các tình trạng có thể khiến bệnh nhân bị hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn và điều trị bằng thuốc hạ huyết áp). Có thể giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp thể đứng và ngất bằng cách giới hạn liều khởi đầu 25 mg x 2 lần / ngày (xem *Liều dùng* và *cách dùng*). Nếu hạ huyết áp xảy ra trong quá trình điều chỉnh liều đến liều mục tiêu, thì việc quay trở lại liều trước đó trong lịch điều chỉnh là phù hợp.

Ngã

Thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm quetiapine, có thể gây buồn ngủ, hạ huyết áp tư thế, mất ổn định về vận động và cảm giác, có thể dẫn đến té ngã và hậu quả là gãy xương hoặc các chấn thương khác. Đối với những bệnh nhân mắc các bệnh, tình trạng hoặc thuốc có thể làm trầm trọng thêm những tác động này, hãy hoàn thành đánh giá nguy cơ té ngã khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống loạn thần và đánh giá định kỳ đối với những bệnh nhân đang điều trị chống loạn thần lâu dài.

Tăng huyết áp (Trẻ em và thanh thiếu niên)

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả được ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt (kéo dài 6 tuần) hoặc hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần), tỷ lệ tăng huyết áp tâm thu bất kỳ lúc nào (≥ 20 mmHg) là 15,2% (51/335) ở nhóm dùng quetiapine và 5,5% (9/163) ở nhóm giả được; tỷ lệ tăng huyết áp tâm trương bất kỳ lúc nào (≥ 10 mmHg) là 40,6% (136/335) ở nhóm quetiapine và 24,5% (40/163) ở nhóm giả được. Trong thử nghiệm lâm sàng nhân mô kéo dài 26 tuần, một trẻ em có tiền sử tăng huyết áp được báo cáo đã trải qua cơn tăng huyết áp. Huyết áp ở trẻ em và thanh thiếu niên nên được đo khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị.

Trong một thử nghiệm lâm sàng quetiapine dạng phóng thích kéo dài có đối chứng giả được (kéo dài 8 tuần) ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, trong đó hiệu quả chưa được xác lập, tỷ lệ tăng huyết áp tâm thu bất kỳ lúc nào (≥ 20 mmHg) là 6,5% (6/92) ở nhóm quetiapine phóng thích kéo dài và 6,0% (6/100) ở nhóm giả được; Tỷ lệ tăng huyết áp tâm trương bất kỳ lúc nào (≥ 10 mmHg) là 46,7% (43/92) ở nhóm quetiapine phóng thích kéo dài và 36,0% (36/100) ở nhóm giả được.

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt

Trong thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu mãi, các trường hợp giảm bạch cầu / giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo tạm thời liên quan đến các thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm quetiapine. Chứng mất bạch cầu hạt cũng đã được báo cáo.

Chứng mất bạch cầu hạt (được định nghĩa là số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 500/m^3$) đã được báo cáo với quetiapine, bao gồm các trường hợp tử vong và các trường hợp ở bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ từ trước. Giảm bạch cầu trung tính nên được xem xét ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng, đặc biệt khi không có yếu tố nguy cơ rõ ràng, hoặc ở những bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân, và nên được xử trí phù hợp về mặt lâm sàng.

Các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra đối với giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính bao gồm số lượng bạch cầu (WBC) thấp đã có từ trước và tiền sử giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính do thuốc. Bệnh nhân có bạch cầu thấp từ trước hoặc tiền sử giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính do thuốc nên được theo dõi công thức máu toàn phần (CBC) thường xuyên trong vài tháng đầu điều trị và nên ngừng quetiapine khi có dấu hiệu đầu tiên của sự suy giảm số lượng bạch cầu nếu không có các yếu tố gây bệnh khác.

Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính cần được theo dõi cẩn thận và xét hoặc các triệu chứng hoặc dấu hiệu nhiễm trùng khác và điều trị kịp thời nếu các triệu chứng hoặc dấu hiệu đó xảy ra. Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 1000/mm^3$) nên ngừng quetiapine và theo dõi bạch cầu cho đến khi hồi phục.

Đục thủy tinh thể

Sự phát triển của bệnh đục thủy tinh thể đã được quan sát có liên quan đến điều trị bằng quetiapine trong các nghiên cứu dài hạn trên chó. Sự thay đổi thủy tinh thể cũng đã được quan sát thấy ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên khi điều trị quetiapine lâu dài, nhưng mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng quetiapine chưa được thiết lập. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng thay đổi thủy tinh thể tại thời điểm này. Do đó, nên kiểm tra thủy tinh thể bằng các phương pháp thích hợp để phát hiện sự hình thành đục thủy tinh thể, như kiểm tra mắt bằng đèn khe hoặc các phương pháp nhạy cảm thích hợp khác, khi bắt đầu điều trị hoặc ngay sau đó, và khoảng 6 tháng trong thời gian điều trị lâu dài.

Kéo dài khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, quetiapine không liên quan đến sự gia tăng kéo dài khoảng QT. Theo kinh nghiệm hậu mãi, đã có trường hợp báo cáo về việc kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân sử dụng quá liều quetiapine (xem *Quá liều và cách xử trí*), ở những bệnh nhân mắc bệnh đồng thời và ở những bệnh nhân đang dùng thuốc gây mất cân bằng điện giải hoặc tăng khoảng QT (xem *Tương tác thuốc*).

Nên tránh sử dụng quetiapine kết hợp với các thuốc khác được biết có tác dụng kéo dài QTc bao gồm thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ: quinidine, procainamide) hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ, amiodarone, sotalol), thuốc chống loạn thần (ví dụ: ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine), thuốc kháng sinh (ví dụ: gatifloxacin, moxifloxacin), hoặc bất kỳ nhóm thuốc nào khác được biết có kéo dài khoảng QTc (ví dụ: pentamidine, levomefentanyl acetate, methadone).

Cũng nên tránh dùng quetiapine trong các trường hợp có thể làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh và / hoặc tử vong đột ngột bao gồm (1) tiền sử rối loạn nhịp tim như nhịp tim chậm; (2) hạ kali máu hoặc hạ magesi máu; (3) sử dụng đồng thời các thuốc khác gây kéo dài khoảng QTc; và (4) hiện tượng kéo dài khoảng QT bẩm sinh.

Cũng cần thận trọng khi kê đơn quetiapine cho những bệnh nhân có nguy cơ kéo dài QT cao hơn (ví dụ, bệnh tim mạch, tiền sử gia đình kéo dài khoảng QT, người cao tuổi, suy tim sung huyết và phì đại tim).

Cơ giết

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cơ giết xảy ra ở 0,5% (20/3490) bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine so với 0,2% (2/954) trên giả được và 0,7% (4/527) đối với thuốc đối chứng tích cực. Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, quetiapine cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử cơ giết hoặc mắc các tình trạng có khả năng làm giảm ngưỡng cơ giết, ví dụ như bệnh mất trí nhớ Alzheimer. Các tình trạng làm giảm ngưỡng cơ giết có thể gặp nhiều hơn ở nhóm dân số 65 tuổi trở lên.

Suy giáp

Người lớn: Các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine cho thấy nồng độ hormone tuyến giáp giảm liên quan đến liều dùng. Mức giảm thyroxine toàn phần và tự do (T4) khoảng 20% ở mức liều cao của khoảng liều điều trị là tối đa trong 6 tuần đầu điều trị và

được duy trì mà không có sự thích ứng hoặc tiến triển trong quá trình điều trị lâu dài hơn. Trong hầu hết các trường hợp, việc ngừng điều trị bằng quetiapine có liên quan đến sự đảo ngược tác động lên T4 toàn phần và tự do, bất kể thời gian điều trị. Cơ chế tác động của quetiapine lên trục tuyến giáp là chưa rõ ràng. Nếu có ảnh hưởng đến trục dưới-tuyến yên, chỉ đo TSH có thể không phản ánh chính xác tình trạng tuyến giáp của bệnh nhân. Do đó, cả TSH và T4 tự do, ngoài việc đánh giá lâm sàng, nên được đo lúc ban đầu và khi theo dõi.

Trong các nghiên cứu về thuốc hỗ trợ hưng cảm, khi quetiapine được thêm vào lithium hoặc divalproex, 12% (24/196) ở nhóm dùng quetiapine so với 7% (15/203) ở nhóm giả dược có nồng độ TSH tăng cao. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine có nồng độ TSH cao, 3 bệnh nhân đồng thời có nồng độ T4 tự do thấp (T4 tự do < 0,8 LLN).

Khoảng 0,7% (26/3489) ở nhóm dùng quetiapine có tăng TSH trong các nghiên cứu đơn trị liệu. Một số bệnh nhân tăng TSH cần điều trị hormone tuyến giáp thay thế.

Trong tất cả các thử nghiệm về quetiapine, tỷ lệ thay đổi hormone tuyến giáp và TSH là 1: giảm T4 tự do (< 0,8 LLN) 2,0% (357/17513); giảm T4 toàn phần (< 0,8 LLN) 4,0% (75/1861); giảm T3 tự do (< 0,8 LLN) 0,4% (53/13766); giảm T3 toàn phần (< 0,8 LLN) 2,0% (26/1312), và tăng TSH (> 5 mIU/L) 4,9% (956/19412). Ở 8 bệnh nhân được đo TBC, nồng độ TBC không thay đổi.

Bảng 8 cho thấy tỷ lệ xảy ra những thay đổi này trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược ngắn hạn.

Bảng 8: Tỷ lệ thay đổi nồng độ hormone tuyến giáp và TSH trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược ngắn hạn^{1,2}.

T4 toàn phần		T4 tự do		T3 toàn phần		T3 tự do		T H	
Quetiapine	Giả dược	Quetiapine	Giả dược	Quetiapine	Giả dược	Quetiapine	Giả dược	Quetiapine	Giả dược
3,4%	0,6%	0,7%	0,1%	0,5%	0,0%	0,2%	0,0%	3,2%	2,7%
(37/1097)	(4/651)	(52/7218)	(4/3668)	(2/369)	(0/113)	(11/5673)	(1/2679)	(240/7587)	(105/3912)

¹ Dựa trên sự thay đổi từ giá trị ban đầu bình thường sang giá trị có ý nghĩa về mặt lâm sàng tại bất kỳ thời điểm nào sau đường cơ sở. Sự thay đổi T4 toàn phần, T4 tự do, T3 toàn phần và T3 tự do được xác định là < 0,8 x LLN (pmol/L) và sự thay đổi TSH là > 5 mIU/L bất cứ lúc nào.

² Bao gồm dữ liệu về quetiapine và quetiapine dạng phóng thích kéo dài.

Trong các thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng giả dược ngắn hạn, tỷ lệ thay đổi tương đối về T3 và TSH là 0,0% ở cả nhóm quetiapine (1/4800) và nhóm giả dược (0/2190) và thay đổi về T4 và TSH, sự thay đổi là 0,1% (7/6154) ở nhóm quetiapine so với 0,0% (1/3007) ở nhóm giả dược.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt (kéo dài 6 tuần) hoặc hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần), tỷ lệ thay đổi các giá trị chức năng tuyến giáp tại bất kỳ thời điểm nào đối với bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine và bệnh nhân dùng giả dược của TSH tăng tương ứng là 2,9% (8/280) so với 0,7% (1/138), và của thyroxine toàn phần giảm 2,8% (8/289) so với 0% (0/145). Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine có nồng độ TSH cao, 1 bệnh nhân có nồng độ T4 tự do thấp đồng thời khi kết thúc điều trị.

Tăng prolactin máu

Người lớn: Trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine, tỷ lệ thay đổi nồng độ prolactin đến một giá trị có ý nghĩa lâm sàng xảy ra ở 3,6% (158/4416) ở nhóm dùng quetiapine so với 2,6% (51/1968) ở nhóm dùng giả dược.

Trẻ em và thanh thiếu niên: Trong các thử nghiệm đối chứng giả dược ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần) hoặc tâm thần phân liệt (kéo dài 6 tuần), tỷ lệ thay đổi nồng độ prolactin đến một giá trị (> 20 µg/L ở nam; > 26 µg/L ở nữ tại bất kỳ thời điểm nào) là 13,4% (18/134) ở nhóm dùng quetiapine so với 4% (3/75) ở nhóm dùng giả dược ở nam và 8,7% (9/104) ở nhóm dùng quetiapine so với 0% (0/39) ở nhóm dùng giả dược ở nữ.

Giống như các loại thuốc khác đối kháng thụ thể dopamine D2, quetiapine làm tăng nồng độ prolactin ở một số bệnh nhân và mức độ tăng này có thể tồn tại trong quá trình sử dụng lâu dài. Tăng prolactin máu, bất kể nguyên nhân có thể ức chế GnRH ở vùng dưới đồi, dẫn đến giảm bài tiết gonadotrophin tuyến yên. Ngược lại, điều này có thể ức chế chức năng sinh sản bằng cách làm suy yếu quá trình tổng hợp steroid ở tuyến sinh dục ở cả bệnh nhân nữ và nam. Tiết sữa, vô kinh, chứng vô to ở nam giới và bất lực đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các chất làm tăng prolactin. Tăng prolactin máu kéo dài liên quan đến suy sinh dục có thể dẫn đến giảm mật độ xương ở cả nữ và nam.

Các thí nghiệm nuôi cấy mô chỉ ra rằng khoảng 1/3 trường hợp ung thư vú ở người phụ thuộc vào prolactin *in vitro*, một yếu tố có tầm quan trọng tiềm ẩn nếu việc kê đơn các loại thuốc này được xem xét ở bệnh nhân ung thư vú được phát hiện trước đó. Điều thường gặp với các chất làm tăng tiết prolactin, u tuyến vú và u tế bào tụy (ung thư biểu mô tuyến vú, u tuyến yên và u tuyến tụy) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư được tiến hành ở chuột nhắt và chuột cống. Các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu dịch tễ học được thực hiện cho đến nay đều không cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng lâu dài nhóm thuốc này và sự hình thành khối u ở người, nhưng bằng chứng hiện có còn quá hạn chế để có thể kết luận.

Khả năng suy giảm nhận thức và vận động

Buồn ngủ là một tác dụng không mong muốn thường được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine, đặc biệt là trong khoảng thời gian từ 3 đến 5 ngày sau khi dùng liều ban đầu. Trong các thử nghiệm về bệnh tâm thần phân liệt, tình trạng buồn ngủ được báo cáo ở 18% (89/510) bệnh nhân dùng quetiapine so với 11% (22/206) bệnh nhân dùng giả dược. Trong các thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính sử dụng quetiapine đơn trị liệu, tình trạng buồn ngủ được báo cáo ở 16% (34/209) bệnh nhân dùng quetiapine so với 4% bệnh nhân dùng giả dược. Trong các thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính sử dụng quetiapine như một liệu pháp hỗ trợ, tình trạng buồn ngủ được báo cáo ở 34% (66/196) bệnh nhân dùng quetiapine so với 9% (19/203) bệnh nhân dùng giả dược. Trong các thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực, tình trạng buồn ngủ được báo cáo ở 57% (398/698) bệnh nhân dùng quetiapine so với 15% (51/347) bệnh nhân dùng giả dược. Vì quetiapine có khả năng làm giảm khả

năng phán đoán, suy nghĩ hoặc kỹ năng vận động, bệnh nhân nên thận trọng khi thực hiện các hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần, như điều khiển phương tiện cơ giới (bao gồm cả ô tô) hoặc vận hành máy móc nguy hiểm cho đến khi chắc chắn rằng liệu pháp quetiapine không ảnh hưởng xấu đến bệnh nhân. Buồn ngủ có thể dẫn đến té ngã.

Điều chỉnh nhiệt độ cơ thể

Mặc dù không được báo cáo với quetiapine, sự gián đoạn khả năng giảm nhiệt độ cơ thể được cho là do thuốc chống loạn thần. Nên chú ý thích hợp khi kê đơn quetiapine cho những bệnh nhân đang gặp các tình trạng có thể góp phần làm tăng nhiệt độ cơ thể, như tập thể dục gắng sức, tiếp xúc với nhiệt độ quá cao, dùng đồng thời thuốc có hoạt tính kháng cholinergic hoặc bị mất nước.

Khó nuốt

Rối loạn nhu động thực quản và sặc có liên quan đến việc sử dụng thuốc chống loạn thần. Viêm phổi hít là nguyên nhân phổ biến gây bệnh và tử vong ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là những người mắc chứng mất trí nhớ Alzheimer tiến triển. Quetiapine và các thuốc chống loạn thần khác nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi hít.

Hội chứng cai thuốc

Các triệu chứng cai thuốc cấp tính, như mất ngủ, buồn nôn và nôn đã được mô tả sau khi ngừng đột ngột các thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm quetiapine. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu, có đối chứng giả được ngăn chặn với quetiapine dạng phóng thích kéo dài bao gồm giai đoạn ngừng dùng để đánh giá các triệu chứng cai thuốc, tổng tỷ lệ bệnh nhân gặp phải một hoặc nhiều triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng thuốc đột ngột là 12,1% (241/1993) ở nhóm dùng quetiapine dạng phóng thích kéo dài và 6,7% (71/1065) ở nhóm dùng giả được. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn riêng lẻ (tức là mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, nôn, chóng mặt và khó chịu) không vượt quá 5,3% ở bất kỳ nhóm điều trị nào và thường hết sau 1 tuần sau khi ngừng thuốc. Nên ngưng thuốc từ từ.

Tác dụng kháng cholinergic (kháng-muscarinic)

Nonquetiapine, một chất chuyển hóa có hoạt tính của quetiapine, có ái lực từ trung bình đến mạnh đối với một số phân nhóm thụ thể muscarinic. Điều này góp phần gây ra các phản ứng bất lợi kháng cholinergic khi sử dụng quetiapine ở liều điều trị, dùng đồng thời với các thuốc kháng cholinergic khác hoặc dùng quá liều. Quetiapine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc có tác dụng kháng cholinergic (kháng-muscarinic) (xem phần *Tương tác thuốc, Quá liều và cách xử trí*, và *Các đặc tính dược lực học*)

Táo bón là một tác dụng không mong muốn thường được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine và là một yếu tố nguy cơ gây tắc ruột. Tắc ruột đã được báo cáo với quetiapine, bao gồm cả các báo cáo tử vong ở những bệnh nhân dùng đồng thời nhiều loại thuốc làm giảm nhu động ruột.

Quetiapine nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có chẩn đoán hiện tại hoặc tiền sử bị tiểu, phì đại tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng hoặc táo bón.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Nhìn chung, các tác dụng không mong muốn quan sát được ở trẻ em và thanh thiếu niên trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự như ở người lớn với một số ngoại lệ. Tăng huyết áp tâm thu và tần trương xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên và không xảy ra ở người lớn. Hạ huyết áp thể đứng xảy ra thường xuyên hơn ở người lớn (4-7%) so với trẻ em và thanh thiếu niên (< 1%).

Tâm thần phân liệt: Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 13 đến 17 tuổi đã được chứng minh trong một thử nghiệm có đối chứng giả được, mù đôi, kéo dài 6 tuần. Tính an toàn và hiệu quả của quetiapine ở bệnh nhi dưới 13 tuổi bị tâm thần phân liệt chưa được chứng minh.

Điều trị duy trì: Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine trong điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực ở bệnh nhi dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine trong điều trị duy trì bệnh tâm thần phân liệt chưa được chứng minh ở bất kỳ nhóm bệnh nhân nào, kể cả bệnh nhi.

Hưng cảm lưỡng cực: Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine trong điều trị chứng hưng cảm ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc chứng rối loạn lưỡng cực I đã được chứng minh trong một thử nghiệm đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng giả được, kéo dài 3 tuần. Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine ở trẻ dưới 10 tuổi mắc chứng cảm lưỡng cực chưa được chứng minh.

Trầm cảm lưỡng cực: Độ an toàn và hiệu quả của quetiapine ở bệnh nhi dưới 18 tuổi bị trầm cảm lưỡng cực chưa được chứng minh. Một thử nghiệm lâm sàng với quetiapine dạng phóng thích kéo dài đã được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, hiệu quả chưa được xác định.

Người cao tuổi

Trong số khoảng 3700 bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng với quetiapine, 7% (232) từ 65 tuổi trở lên. Nhìn chung, không có dấu hiệu nào cho thấy khả năng dung nạp quetiapine ở người cao tuổi khác so với người trẻ tuổi. Tuy nhiên, sự hiện diện của các yếu tố có thể làm giảm độ thanh thải được động học, tăng tác dụng dược lực học với quetiapine, hoặc gây ra khả năng dung nạp hoặc tình trạng ổn định kém hơn, thì nên xem xét liều khởi đầu thấp hơn, điều chỉnh liều chậm hơn và theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng thuốc ban đầu ở người cao tuổi. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương của quetiapine giảm từ 30% đến 50% ở bệnh nhân cao tuổi khi so sánh với bệnh nhân trẻ tuổi.

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Quetiapine chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống ở động vật hoặc con người về khả năng lạm dụng, dung nạp hoặc phụ thuộc về thể chất. Do đó, bệnh nhân cần được đánh giá cẩn thận về tiền sử lạm dụng thuốc và những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sử dụng sai hoặc lạm dụng quetiapine, như tăng dung nạp, tăng liều, hành vi tìm kiếm thuốc.

Cảnh báo tá dụng lactose:

Sản phẩm có chứa lactose, bệnh nhân có các rối loạn di truyền hiếm gặp như rối loạn dung nạp galactose, thiếu Lapp - lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai

Tâm tấp nguy cơ:

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm quetiapine) trong ba tháng cuối thai kỳ có nguy cơ hội chứng ngoại tháp và/ hoặc triệu chứng cai thuốc sau khi sinh. Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu dịch tễ học đã công bố ở phụ nữ mang thai dùng quetiapine chưa chứng minh được nguy cơ liên quan đến thuốc của dị tật bẩm sinh, sẩy thai hoặc các kết quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi. Có những rủi ro cho người mẹ liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực I hoặc rối loạn trầm cảm nặng không được điều trị và phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần, bao gồm quetiapine, trong khi mang thai.

Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính đối với phôi thai bao gồm chậm cốt hóa xương xảy ra ở mức liều khoảng 1 và 2 lần liều tối đa được khuyến cáo cho người (MRHD) là 800 mg/ngày ở cả chuột và thỏ, và tăng tỷ lệ bị uốn cong cổ tay/cổ chân (bất thường mô mềm nhô) ở bào thai thỏ xảy ra ở mức liều khoảng 2 lần MRHD. Ngoài ra, trọng lượng thai nhi đều giảm ở cả hai loài. Độc tính ở mẹ (được quan sát thấy là giảm cân và/hoặc tử vong) xảy ra ở mức liều gấp 2 lần MRHD ở chuột và khoảng 1-2 lần MRHD ở thỏ.

Nguy cơ cơ bản ước tính của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sẩy thai đối với các quần thể được chỉ định vẫn chưa được biết. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, sẩy thai hoặc các phản ứng không mong muốn khác. Trung dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sẩy thai ở các trường hợp mang thai được ghi nhận trên lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Cần nhắc lâm sàng

Nguy cơ liên quan đến bệnh đối với mẹ và/hoặc thai nhi

Nguy cơ đối với người mẹ do bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn lưỡng cực I không được điều trị, bao gồm tăng nguy cơ tái phát, nhập viện và tự tử. Tim thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I có liên quan đến tăng kết quả bất lợi chu sinh, bao gồm cả sinh non. Người ta không biết liệu đây có phải là kết quả trực tiếp của bệnh hay các yếu tố bệnh đi kèm khác hay không.

Một nghiên cứu dài hạn, tiền cứu đã theo dõi 201 phụ nữ mang thai có tiền sử rối loạn trầm cảm nặng, bình thường và đang dùng thuốc chống trầm cảm khi bắt đầu thai kỳ. Những phụ nữ ngừng thuốc chống trầm cảm khi mang thai có nhiều khả năng bị tái phát trầm cảm hơn những phụ nữ tiếp tục dùng thuốc chống trầm cảm. Xem xét nguy cơ trầm cảm không được điều trị khi ngừng hoặc thay đổi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm trong thời kỳ mang thai và sau sinh.

Phản ứng có hại cho thai nhi/trẻ sơ sinh

Hội chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc, bao gồm kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp và rối loạn ăn uống đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần, bao gồm quetiapine, trong ba tháng cuối thai kỳ. Các triệu chứng này khác nhau về mức độ nghiêm trọng. Theo dõi trẻ sơ sinh về hội chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc và điều trị các triệu chứng một cách thích hợp. Một số trẻ sơ sinh hồi phục trong vài giờ hoặc vài ngày mà không cần điều trị đặc hiệu; có trường hợp khác phải nhập viện kéo dài.

Phụ nữ cho con bú:

Dữ liệu hạn chế từ các tài liệu đã xuất bản cho thấy sự hiện diện của quetiapine trong sữa mẹ ở liều tương đối cho trẻ sơ sinh < 1% liều điều chỉnh theo cân nặng của mẹ. Không có tác dụng phụ nhất quán nào được báo cáo ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với quetiapine qua sữa mẹ. Không có thông tin về ảnh hưởng của quetiapine đối với việc sản xuất sữa. Các lợi ích về phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ phải được xem xét cùng với sự cần thiết dùng quetiapine của người mẹ và bất kỳ tác dụng phụ nào có thể xảy ra đối với đứa trẻ bú sữa mẹ do quetiapine hoặc tình trạng của người mẹ.

Khả năng sinh sản

Dựa trên tác dụng dược lý của quetiapine (đối kháng D2), điều trị bằng quetiapine có thể làm tăng nồng độ prolactin huyết thanh, điều này có thể dẫn đến giảm khả năng sinh sản có thể phục hồi ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ buồn ngủ hoặc an thần (có thể gây té ngã), đặc biệt trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu. Bệnh nhân không nên thực hiện bất kỳ hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần như lái xe hoặc vận hành máy cho đến khi chắc chắn rằng liệu pháp quetiapine không ảnh hưởng đến bệnh nhân.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên quetiapine

Nguy cơ khi sử dụng quetiapine kết hợp với các thuốc khác chưa được đánh giá rộng rãi trong các nghiên cứu có hệ thống. Do tác dụng chứa trên thần kinh trung ương của quetiapine, nên thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc tác dụng trung ương khác. Quetiapine làm tăng ảnh hưởng của rượu trên nhận thức và vận động trong một thử nghiệm lâm sàng ở những đối tượng bị rối loạn tâm thần chọn lọc và nên hạn chế đồ uống có cồn khi dùng quetiapine.

Phơi nhiễm quetiapine tăng lên do các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, indinavir, ritonavir, nefazodone) và giảm bởi các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, rifampin, ovasimibe, St. John's...). Cần phải điều chỉnh liều quetiapine nếu dùng đồng thời với chất cảm ứng hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh.

Thuốc ức chế CYP3A4:

Dùng đồng thời với ketoconazole, một chất ức chế mạnh cytochrome CYP3A4, làm tăng đáng kể phơi nhiễm quetiapine. Nên giảm liều quetiapine xuống còn 1/6 liều ban đầu nếu dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 mạnh.

Thuốc cảm ứng CYP3A4:

Dùng đồng thời quetiapine và phenytoin, một chất cảm ứng CYP3A4 làm tăng độ thanh thải trung bình qua đường uống của quetiapine lên 5 lần. Có thể cần tăng liều quetiapine lên gấp 5 lần để duy trì kiểm soát các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt ở bệnh nhân dùng đồng thời quetiapine và phenytoin, hoặc các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác. Khi ngừng sử dụng thuốc

cảm ứng CYP3A4, nên giảm liều quetiapine về liều ban đầu trong vòng 7 đến 14 ngày.

Thuốc không cholinergic:

Điều trị đồng thời quetiapine và các thuốc khác có hoạt tính kháng cholinergic có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên đường tiêu hóa liên quan đến giảm nhu động. Quetiapine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc có tác dụng kháng cholinergic (anti-muscarinic).

Tác động tiềm ẩn của một số thuốc đồng đồng thời trên được động học của quetiapine đã được nghiên cứu (xem Các đặc tính dược động học).

Ảnh hưởng của quetiapine đối với các thuốc khác

Do có khả năng gây hạ huyết áp, quetiapine có thể làm tăng tác dụng của một số thuốc hạ huyết áp.

Quetiapine có thể đối kháng tác dụng của thuốc chủ vận levodopa và dopamine.

Không có tương tác được động học có ý nghĩa lâm sàng của quetiapine với các thuốc khác dựa trên chuyển hoá qua CYP. Quetiapine và các chất chuyển hóa của quetiapine, không phải là chất ức chế các CYP chuyển hóa chính (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4).

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không nên trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tác dụng không mong muốn sau đây được thảo luận chi tiết hơn trong các phần khác (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc):

Tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ.

Ý nghĩ và hành vi tự tử ở thanh thiếu niên và thanh niên.

Tác dụng không mong muốn về mạch máu não, bao gồm đột quỵ ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí nhớ.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS)

Thay đổi chuyển hóa (tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, tăng cân)

Rối loạn vận động muộn

Hạ huyết áp

Ngã

Tăng huyết áp (trẻ em và thanh thiếu niên)

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt

Đục thủy tinh thể

Kéo dài khoảng QT

Cơ giật

Suy giảm

Tăng prolactin máu

Có khả năng bị suy giảm nhận thức và vận động

Điều chỉnh nhiệt độ cơ thể

Khô miệng

Hội chứng cai thuốc

Tác dụng kháng cholinergic (kháng-muscarinic).

Kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng

Do vì các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong thực tế.

Người lớn:

Thông tin dưới đây được lấy từ cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của quetiapine bao gồm hơn 4300 bệnh nhân. Cơ sở dữ liệu này bao gồm 698 bệnh nhân phơi nhiễm với quetiapine để điều trị trầm cảm lưỡng cực, 405 bệnh nhân phơi nhiễm với quetiapine để điều trị hưng cảm lưỡng cực cấp tính (đơn trị liệu và điều trị hỗ trợ), 646 bệnh nhân phơi nhiễm với quetiapine để điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực I như liệu pháp hỗ trợ, và khoảng 2600 bệnh nhân và / hoặc đối tượng bình thường phơi nhiễm với 1 liều quetiapine trở lên để điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Trong số khoảng 4300 đối tượng này, khoảng 4000 người (2300 người tâm thần phân liệt, 405 người hưng cảm lưỡng cực cấp tính, 698 người trầm cảm lưỡng cực và 646 người điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực I) là những bệnh nhân tham gia thử nghiệm về hiệu quả của nhiều liều, và trải nghiệm của họ tương ứng với khoảng 2400 bệnh nhân-năm. Tình trạng và thời gian điều trị bằng quetiapine rất khác nhau và bao gồm (trong các loại trình bày) các giai đoạn nghiên cứu nhân mở và mù đôi, bệnh nhân nội trú và ngoại trú, nghiên cứu liều cố định và điều chỉnh liều, và phơi nhiễm ngắn hạn hoặc dài hạn. Tác dụng không mong muốn được đánh giá bằng cách thu thập các phản ứng bất lợi, kết quả khám thực thể, dấu hiệu sinh tồn, cân nặng, phân tích trong phòng xét nghiệm, điện tâm đồ và kết quả khám nhãn khoa.

Các tần suất tác dụng không mong muốn đã nêu thể hiện tỷ lệ cá nhân đã trải qua ít nhất một lần, tác dụng không mong muốn thuốc loại được liệt kê.

Tác dụng không mong muốn liên quan đến việc ngừng điều trị trong các thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng giả dược:

Tâm thần phân liệt: Nhìn chung, có rất ít sự khác biệt về tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn (4% đối với quetiapine so với 3% đối với giả dược) trong một nhóm thử nghiệm có đối chứng. Tuy nhiên, ngừng thuốc do buồn ngủ (0,8% quetiapine so với 0% giả dược) và hạ huyết áp (0,4% quetiapine so với 0% giả dược) được coi là có liên quan đến thuốc.

Rối loạn lưỡng cực:

Hung cảm: Nhìn chung, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 5,7% đối với quetiapine so với 5,1% đối với giả dược trong đơn trị liệu và 3,6% đối với quetiapine so với 5,9% đối với giả dược trong điều trị hỗ trợ.

Trầm cảm: Nhìn chung, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 12,3% đối với quetiapine 300 mg so với 19,0% đối với quetiapine 600 mg và 5,2% đối với giả dược.

Các tác dụng không mong muốn thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả dược:

Trong các thử nghiệm điều trị bệnh tâm thần phân liệt cấp tính (đến 6 tuần) và hung cảm lưỡng cực (đến 12 tuần), các phản ứng bất lợi thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng đơn trị liệu quetiapine (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên) và được quan sát ở tỷ lệ ở nhóm quetiapine ít nhất gấp đôi so với giả dược là buồn ngủ (18%), chóng mặt (11%), khô miệng (9%), táo bón (8%), tăng ALT (5%), tăng cân (5%) và khó tiêu (5%).

Các tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ mắc từ 2% trở lên ở những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine trong các thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả dược:

Bác sĩ kê đơn cần lưu ý rằng các số liệu trong bảng và bảng thống kê không thể được sử dụng để dự đoán tỷ lệ tác dụng phụ trong quá trình thực hành y khoa thông thường khi đặc điểm của bệnh nhân và các yếu tố khác khác với những đặc điểm phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng. Tương tự, tần suất được trích dẫn không thể so sánh với các số liệu thu được từ các nghiên cứu lâm sàng khác liên quan đến các phương pháp điều trị, cách sử dụng và điều tra viên khác nhau. Tuy nhiên, các số liệu được trích dẫn cung cấp cho bác sĩ kê đơn một số cơ sở để ước tính sự đóng góp tương đối của các yếu tố dùng thuốc và không dùng thuốc vào tỷ lệ mức tác dụng phụ trong dân số được nghiên cứu.

Bảng 9 liệt kê tỷ lệ mắc, làm tròn đến phần trăm gần nhất, của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị tâm thần phân liệt cấp tính (tối đa 6 tuần) và hung cảm lưỡng cực (tối đa 12 tuần) ở 2% bệnh nhân trở lên được điều trị bằng quetiapine (các liều khác nhau từ 75 đến 800 mg/ngày) trong đó tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine lớn hơn tỷ lệ ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Bảng 9: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược từ 3 đến 12 tuần để điều trị tâm thần phân liệt và hung cảm lưỡng cực (đơn trị liệu):

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 719)	Giả dược (n = 404)	Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 719)	Giả dược (n = 404)
Đau đầu	21%	14%	Tăng ALT	5%	1%
Kích động	20%	17%	Lo lắng	4%	3%
Buồn ngủ	18%	8%	Viêm họng	4%	3%
Chóng mặt	11%	5%	Phát ban	4%	2%
Khô miệng	9%	3%	Đau bụng	4%	1%
Táo bón	8%	3%	Hạ huyết áp tư thế	4%	1%
Đau	7%	5%	Đau lưng	3%	1%
Nhịp tim nhanh	6%	4%	Tăng AST	3%	1%
Nôn	6%	5%	Viêm mũi	3%	1%
Suy nhược	5%	3%	Sốt	2%	1%
Rối loạn tiêu hoá	5%	1%	Viêm dạ dày ruột	2%	0%
Tăng cân	5%	1%	Giảm thị lực	2%	1%

Trong các nghiên cứu về điều trị hỗ trợ hung cảm lưỡng cực cấp tính (lên đến 3 tuần), các phản ứng bất lợi thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên) và được quan sát với tỷ lệ ở nhóm dùng quetiapine ít nhất gấp đôi so với nhóm dùng giả dược như buồn ngủ (34%), khô miệng (19%), suy nhược (10%), táo bón (10%), đau bụng (7%), hạ huyết áp tư thế (7%), viêm họng (6%) và tăng cân (6%).

Bảng 10 liệt kê tỷ lệ mắc, làm tròn đến phần trăm gần nhất của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị (lên đến 3 tuần) cơn hưng cảm cấp tính ở 2% bệnh nhân trở lên được điều trị bằng quetiapine (liều từ 100 đến 800 mg/ngày) được sử dụng như liệu pháp bổ trợ cho lithium và divalproex trong đó tỷ lệ mắc bệnh ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine lớn hơn tỷ lệ ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Bảng 10: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược kéo dài 3 tuần để điều trị chứng hưng cảm lưỡng cực (Liệu pháp hỗ trợ)

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 196)	Giả dược (n = 203)	Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 196)	Giả dược (n = 203)
Mất ngủ	34%	9%	Giảm thị lực	3%	2%
Khô miệng	19%	3%	Rối loạn giọng nói	3%	1%
Nhức đầu	17%	13%	Hạ huyết áp	3%	1%

Suy nhược	10%	4%	Thay đổi hormon	3%	0%
Táo bón	10%	5%	Nặng nề	2%	1%
Chóng mặt	9%	6%	Nhiễm trùng	2%	1%
Run	8%	7%	Sốt	2%	1%
Đau bụng	7%	3%	Tăng huyết áp	2%	1%
Hạ huyết áp tư thế	7%	2%	Nhịp tim nhanh	2%	1%
Kích động	6%	4%	Tăng cảm giác thèm ăn	2%	1%
Tăng cân	6%	3%	Suy giáp	2%	1%
Viêm họng	6%	3%	Phối hợp	2%	1%
Đau lưng	5%	3%	Suy nghĩ bất thường	2%	0%
Tăng trương lực	4%	3%	Lo lắng	2%	0%
Viêm mũi	4%	2%	Mất điều hoà	2%	0%
Phù ngoại vi	4%	2%	Viêm xoang	2%	1%
Cơ giật	4%	1%	Đổ mồ hôi	2%	1%
Rối loạn tiêu hoá	4%	3%	Nhiễm trùng đường tiết niệu	2%	1%
Tâm cảm	3%	2%			

Trong các nghiên cứu trầm cảm lưỡng cực (lên đến 8 tuần), các tác dụng không mong muốn được quan sát thấy nhiều nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên) và quan sát thấy với tỷ lệ ở nhóm dùng quetiapine ít nhất gấp đôi so với nhóm dùng giả được là buồn ngủ (57%), khô miệng (44%), chóng mặt (18%), táo bón (10%) và hôn mê (5%).

Bảng 11 liệt kê tỷ lệ mắc, làm tròn đến phần trăm gần nhất của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị (tối đa 8 tuần) trầm cảm lưỡng cực ở 2% bệnh nhân trở lên được điều trị bằng quetiapine (liều 300 và 600 mg/ngày) trong đó tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine lớn hơn tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Bảng 11: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được trong 8 tuần để điều trị trầm cảm lưỡng cực.

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 698)	Giả được (n = 347)	Tác dụng không mong muốn	Quetiapine (n = 698)	Giả được (n = 347)
Buồn ngủ ¹	57%	15%	Dị cảm	3%	2%
Khô miệng	44%	13%	Ho	3%	1%
Chóng mặt	18%	7%	Rối loạn ngoại tháp	3%	1%
Táo bón	10%	4%	Khó chịu	3%	1%
Mệt mỏi	10%	8%	Rối loạn tiêu hoá	3%	0%
Rối loạn tiêu hoá	7%	4%	Mất ngủ	3%	0%
Nôn	5%	4%	Tắc nghẽn xoang	2%	1%
Tăng cảm giác thèm ăn	5%	3%	Mơ bất thường	2%	1%
Hôn mê	5%	2%	Run	2%	1%
Ngạt mũi	5%	3%	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản	2%	1%
Hạ huyết áp tư thế đứng	4%	3%	Đau đớn ở cực độ	2%	1%
Chứng nằm ngồi không yên	4%	1%	Suy nhược	2%	1%
Đánh trống ngực	4%	1%	Rối loạn tiền đình	2%	1%
Tâm nhĩ bị mở	4%	2%	Gây mê	2%	1%
Tăng cân	4%	1%	Khó nuốt	2%	0%
Đau khớp	3%	2%	Hội chứng chân không yên	2%	0%

¹ Buồn ngủ kết hợp các thuật ngữ phản ứng bất lợi buồn ngủ và an thần.

Các nghiên cứu về tương tác trên giới tính, tuổi tác và chủng tộc không cho thấy bất kỳ sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về tỷ lệ xảy ra phản ứng bất lợi dựa trên các yếu tố nhân khẩu học này.

Sự phụ thuộc vào liều dùng của các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả được.

Tác dụng không mong muốn liên quan đến liều: Dữ liệu tác dụng không mong muốn liên quan đến liều tự phát từ một nghiên cứu về bệnh tâm thần phân liệt so sánh 5 liều cố định quetiapine (75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg và 750 mg / ngày) với giả được về mức độ liên quan đến liều của các tác dụng không mong muốn. Phân tích hồi quy logistic cho thấy đáp ứng liều tỷ lệ thuận ($p < 0,05$) đối với các tác dụng không mong muốn sau: khô miệng, đau bụng và tăng cân.

Tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapine và không được liệt kê ở mục khác:

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng đã được báo cáo với quetiapine: ác mộng, quá mẫn và tăng creatine phosphokinase huyết thanh (không liên quan đến NMS), tăng tiết sữa, nhịp tim chậm (có thể xảy ra tại hoặc gần khi bắt đầu điều trị và có liên quan đến hạ huyết áp và/hoặc ngất), giảm tiêu chu, chứng ngưng tinh (và các hiệu tượng liên quan khác), tăng nồng độ gamma-GT, hạ thân nhiệt, khó thở, tăng bạch cầu ái toan, bí tiểu, tắc ruột và cương đau dương vật.

Hội chứng ngoại tháp (EPS):

Rối loạn trương lực cơ: Các triệu chứng rối loạn trương lực cơ, cơn co thắt bất thường kéo dài của các nhóm cơ, có thể xảy ra ở những người mắc chứng rối loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt cơ cổ, đôi khi tiến triển đến nghẹn họng, khó nuốt, khó thở và / hoặc thờ lười. Mặc dù các triệu chứng này có thể xảy ra ở liều thấp, nhưng xảy ra thường xuyên hơn và nghiêm trọng hơn khi dùng thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên có ái lực cao và liều cao hơn. Nguy cơ mắc rối loạn trương lực cơ cấp tính được quan sát thấy ở nam giới và các nhóm tuổi trẻ hơn.

Hỗn phương pháp được sử dụng để đo lường EPS: (1) Tổng điểm Simpson-Angus (thay đổi trung bình so với ban đầu) để đánh giá bệnh Parkinson và hội chứng ngồi không yên, (2) Điểm đánh giá toàn cầu của thang đánh giá Barnes Akathisia (BARS), (3) tỷ lệ báo cáo tự phát về EPS (chứng ngồi không yên, mất vận động, cứng khớp bánh răng, hội chứng ngoại tháp, tăng trương lực, giảm vận động, cứng cổ và run), và (4) sử dụng thuốc kháng cholinergic để điều trị EPS.

Người lớn: Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 6 tuần về bệnh tâm thần phân liệt so sánh 5 liều quetiapine cố định (75, 150, 300, 600, 750 mg/ngày) đã cung cấp bằng chứng cho thấy không có hội chứng ngoại tháp (EPS) và liên quan đến liều của EPS khi điều trị bằng quetiapine. Ba phương pháp được sử dụng để đo EPS: (1) Tổng điểm Simpson-Angus (thay đổi trung bình so với ban đầu) đánh giá bệnh Parkinson và hội chứng ngồi không yên, (2) tỷ lệ báo cáo tự phát về EPS (chứng ngồi không yên, mất vận động, cứng khớp bánh răng, hội chứng ngoại tháp, tăng trương lực, giảm vận động, cứng cổ và run), và (3) sử dụng thuốc kháng cholinergic để điều trị EPS.

Trong Bảng 12, rối loạn trương lực cơ bao gồm cứng khớp, tăng trương lực, loạn trương lực cơ, cứng cổ, xoay mắt, parkinson bao gồm cứng khớp bánh răng, run, chảy nước miếng, giảm vận động; hội chứng ngồi không yên bao gồm kích động tâm thần vận động, rối loạn vận động bao gồm rối loạn vận động múa, rối loạn vận động, múa giật; và hội chứng ngoại tháp khác bao gồm bồn chồn, rối loạn ngoại tháp, rối loạn vận động.

Bảng 12: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến EPS trong một thử nghiệm bệnh tâm thần phân liệt giai đoạn III ngẫu nhiên, có đối chứng giả được (thời gian 6 tuần)

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 75 mg/ngày (N = 53)		Quetiapine 150 mg/ngày (N = 48)		Quetiapine 300 mg/ngày (N = 52)		Quetiapine 600 mg/ngày (N = 51)		Quetiapine 750 mg/ngày (N = 54)		Giả được (N = 51)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Loạn trương lực cơ	2	3,8	2	4,2	0	0,0	2	3,9	3	5,6	4	7,8
Parkinson	2	3,8	0	0,0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	4	7,8
Hội chứng ngồi không yên	1	1,9	1	2,1	0	0,0	0	0,0	1	1,9	4	7,8
Rối loạn vận động	2	3,8	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0
Hội chứng ngoại tháp khác	2	3,8	0	0,0	3	5,8	3	5,9	1	1,9	4	7,8

Tỷ lệ mắc bệnh Parkinson được đo bằng tổng điểm Simpson-Angus đối với giả được và 5 liều cố định (75, 150, 300, 600, 750 mg/ngày) là: -0,6; -1,0; -1,2; -1,6; -1,8 và -1,8. Tỷ lệ dùng thuốc kháng cholinergic để điều trị EPS cho nhóm giả được và năm liều cố định là: 14%; 11%; 10%; số 8%; 12% và 11%.

Trong sáu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được bổ sung (3 ở bệnh hưng cảm cấp tính và 3 ở bệnh tâm thần phân liệt) sử dụng quetiapine liều khác nhau, không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị quetiapine và giả được về tỷ lệ EPS, được đánh giá bằng tổng điểm Simpson-Angus, báo cáo tự phát về EPS và sử dụng đồng thời thuốc kháng cholinergic để điều trị EPS.

Trong hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được để điều trị trầm cảm lưỡng cực sử dụng 300 mg và 600 mg quetiapine, tỷ lệ phản ứng bất lợi có thể liên quan đến EPS là 12% ở cả hai nhóm liều và 6% ở nhóm dùng giả được. Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn của từng cá nhân (hội chứng ngồi không yên, rối loạn ngoại tháp, run, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ, bồn chồn, co cơ không tự chủ, tăng động tâm thần vận động và cứng cơ) nhìn chung thấp và không vượt quá 4% ở bất kỳ nhóm điều trị nào.

3 nhóm điều trị giống nhau về sự thay đổi trung bình trong tổng điểm SAS và điểm đánh giá toàn cầu BARS khi kết thúc điều trị. Việc sử dụng đồng thời các thuốc kháng cholinergic là không thường xuyên và tương tự nhau giữa ba nhóm điều trị.

Trẻ em và trẻ vị thành niên: Thông tin dưới đây được lấy từ cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của quetiapine bao gồm hơn 1000 bệnh nhi. Cơ sở dữ liệu này bao gồm 677 bệnh nhân phơi nhiễm với quetiapine để điều trị tâm thần phân liệt và 393 trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) phơi nhiễm với quetiapine để điều trị chứng hưng cảm lưỡng cực cấp tính.

Tác dụng không mong muốn liên quan đến việc ngừng điều trị trong các thử nghiệm có đối chứng giả được ngắn hạn

Bệnh tâm thần phân liệt: Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn đối với bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine và giả được lần lượt là 8,2% và 2,7%. Tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc là 1% trở lên bệnh nhân dùng quetiapine và với tỷ lệ cao hơn so với giả được là buồn ngủ (2,7% và 0% ở nhóm dùng giả được).

Hưng cảm lưỡng cực I: Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine và bệnh

nhân được điều trị bằng giả được lần lượt là 11,4% và 4,4%. Các tác dụng không mong muốn dẫn đến việc ngừng sử dụng ở 2% trở lên bệnh nhân dùng quetiapine và với tỷ lệ cao hơn so với giả được là buồn ngủ (4,1% so với 1,1%) và mệt mỏi (2,1% so với 0).

Các tác dụng không mong muốn thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả được:

Trong điều trị tâm thần phân liệt (lên đến 6 tuần), các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine ở thanh thiếu niên (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên và tỷ lệ mắc ở nhóm dùng quetiapine ít nhất gấp đôi so với nhóm dùng giả được) là buồn ngủ (34%), chóng mặt (12%), khô miệng (7%), nhịp tim nhanh (7%).

Trong điều trị hưng cảm lưỡng cực (lên đến 3 tuần), các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine ở trẻ em và thanh thiếu niên (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên và tỷ lệ mắc ở nhóm dùng quetiapine ít nhất gấp đôi so với nhóm dùng giả được) là buồn ngủ (53%), chóng mặt (18%), mệt mỏi (11%), tăng cảm giác thèm ăn (9%), buồn nôn (8%), nôn (8%), nhịp tim nhanh (7%) và tăng cân (6%).

Trong một thử nghiệm với quetiapine dạng phóng thích kéo dài (8 tuần) ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) bị trầm cảm lưỡng cực, trong đó hiệu quả không được thiết lập, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine phóng thích kéo dài (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên và ít nhất gấp đôi so với giả được) là chóng mặt (7%), tiêu chảy (5%), mệt mỏi (5%) và buồn nôn (5%).

Tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ ≥ 2% ở những bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine trong thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả được

Tâm thần phân liệt (thanh thiếu niên 13-17 tuổi): Những phát hiện sau đây dựa trên một thử nghiệm có đối chứng giả được kéo dài 6 tuần, trong đó quetiapine được sử dụng với liều 400 hoặc 800 mg/ngày.

Bảng 13 liệt kê tỷ lệ mắc, làm tròn đến phần trăm gần nhất của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị bệnh tâm thần phân liệt (lên đến 6 tuần) ở 2% trở lên bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine (liều 400 hoặc 800 mg/ngày) trong đó: Tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine ít nhất gấp đôi tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến liều với tần suất cao hơn ở nhóm 800 mg so với nhóm 400 mg bao gồm chóng mặt (8% so với 15%), khô miệng (4% so với 10%) và nhịp tim nhanh (6% so với 11%).

Bảng 13: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được kéo dài 6 tuần để điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở bệnh nhân thanh thiếu niên.

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 400mg (n = 73)	Quetiapine 800mg (n = 74)	Giả được (n=75)	Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 400mg (n = 73)	Quetiapine 800mg (n = 74)	Giả được (n=75)
Buồn ngủ ¹	33%	35%	11%	Khô thờ	0%	3%	0%
Chóng mặt	8%	15%	5%	Đau bụng	3%	1%	0%
Khô miệng	4%	10%	1%	Chấn ăn	3%	1%	0%
Nhịp tim nhanh ²	6%	11%	0%	Áp-xe răng	3%	1%	0%
Khó chịu	3%	5%	0%	Rối loạn vận động	3%	0%	0%
Đau khớp	1%	3%	0%	Chảy máu cam	3%	0%	1%
Suy nhược	1%	3%	1%	Cứng cơ	3%	0%	0%
Đau lưng	1%	3%	0%				

¹ Buồn ngủ bao gồm các thuật ngữ phản ứng bất lợi buồn ngủ và an thần

² Nhịp tim nhanh bao gồm các thuật ngữ phản ứng bất lợi nhịp tim nhanh và nhịp xoang nhanh.

Hưng cảm lưỡng cực I (Trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi)

Những phát hiện sau đây dựa trên một thử nghiệm có đối chứng giả được kéo dài 3 tuần, trong đó quetiapine được sử dụng với liều 400 hoặc 600 mg/ngày.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp

Trong liệu pháp hưng cảm lưỡng cực (lên đến 3 tuần), các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng quetiapine ở trẻ em và thanh thiếu niên (tỷ lệ mắc từ 5% trở lên và tỷ lệ mắc ở nhóm dùng quetiapine ít nhất gấp đôi so với nhóm dùng giả được) là buồn ngủ (53%), chóng mặt (18%), mệt mỏi (11%), tăng cảm giác thèm ăn (9%), buồn nôn (8%), nôn (8%), nhịp tim nhanh (7%), khô miệng (7%) và tăng cân (6%).

Bảng 14 liệt kê tỷ lệ, làm tròn đến phần trăm gần nhất của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình điều trị (lên đến 3 tuần) chứng hưng cảm lưỡng cực ở 2% trở lên bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine (liều 400 hoặc 600 mg/ngày) trong đó tỷ lệ mắc ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine lớn hơn tỷ lệ ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến liều với tần suất cao hơn ở nhóm 600 mg so với nhóm 400 mg bao gồm buồn ngủ (50% so với 57%), buồn nôn (6% so với 10%) và nhịp tim nhanh (6% so với 9%).

Bảng 14: Các tác dụng không mong muốn trung một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược kéo dài 3 tuần để điều trị hàng cảm lưỡng cực ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 400mg (n = 95)	Quetiapine 600mg (n = 98)	Giả dược (n=90)	Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 400mg (n = 95)	Quetiapine 600mg (n = 98)	Giả dược (n=90)
Buồn ngủ ¹	50%	57%	14%	Vô tình dùng quá liều	0%	2%	0%
Chóng mặt	19%	17%	2%	Mụn trứng cá	3%	2%	0%
Buồn nôn	6%	10%	4%	Đau khớp	4%	2%	1%
Mệt mỏi	14%	9%	4%	Hôn mê	2%	2%	0%
Tăng cảm giác thèm ăn	10%	9%	1%	Xanh xao	1%	2%	0%
Nhịp tim nhanh ²	6%	9%	1%	Khó chịu ở dạ dày	4%	2%	1%
Khô miệng	7%	7%	0%	Nghét	2%	2%	0%
Nôn	8%	7%	3%	Tâm nhĩ bị mờ	3%	2%	0%
Nghẹt mũi	3%	6%	2%	Táo bón	4%	2%	0%
Tăng cân	6%	6%	0%	Đau tai	2%	0%	0%
Khó chịu	3%	5%	1%	Dị cảm	2%	0%	0%
Sốt	1%	4%	1%	Tắc nghẽn xoang	3%	0%	0%
Hung hăng	1%	3%	0%	Khát	2%	0%	0%
Cứng cơ xương	1%	3%	1%				

¹ Buồn ngủ bao gồm các thuật ngữ phản ứng bất lợi buồn ngủ và an thần

² Nhịp tim nhanh bao gồm các thuật ngữ phản ứng bất lợi nhịp tim nhanh và nhịp xoang nhanh.

Hội chứng ngoại tháp:

Trong một thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn có đối chứng giả dược ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thanh thiếu niên (kéo dài 6 tuần), tổng tỷ lệ của hội chứng ngoại tháp là 12,9% (19/147) ở nhóm dùng quetiapine và 5,3% (4/75) ở nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn riêng lẻ (tê liệt, run, rối loạn ngoại tháp, giảm vận động, hôn沉沉, tăng tâm thần vận động, cứng cơ, rối loạn vận động) không vượt quá 4,1% ở bất kỳ nhóm điều trị nào. Trong một thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng giả dược ngắn hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần), tổng tỷ lệ của hội chứng ngoại tháp là 3,6% (7/193) ở nhóm dùng quetiapine và 1,1% (1/90) ở nhóm dùng giả dược.

Bảng 15 trình bày danh sách các bệnh nhân có tác dụng không mong muốn có khả năng liên quan đến hội chứng ngoại tháp trong thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn có đối chứng giả dược ở bệnh nhân tâm thần phân liệt thanh thiếu niên (kéo dài 6 tuần).

Trong bảng 15 - 16, hiện tượng rối loạn trương lực cơ bao gồm cứng khớp, tăng trương lực và cứng cơ; bệnh Parkinson bao gồm cứng khớp bán răng và run; hội chứng ngồi không yên chỉ bao gồm chứng ngồi không yên; rối loạn vận động bao gồm rối loạn vận động muộn, rối loạn vận động và chứng múa giật; và hội chứng ngoại tháp khác bao gồm bồn chồn và rối loạn ngoại tháp.

Bảng 15: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến hội chứng ngoại tháp trong thử nghiệm có đối chứng giả dược ở bệnh nhân thanh thiếu niên mắc bệnh tâm thần phân liệt (kéo dài 6 tuần).

Tác dụng không mong muốn	Quetiapine 400mg/ngày (n = 73)		Quetiapine 800mg/ngày (n = 74)		Quetiapine tổng hợp (n = 147)		Giả dược (n=75)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rối loạn trương lực cơ	2	2,7	0	0,0	2	1,4	0	0,0
Parkinson	4	5,5	4	5,4	8	5,4	2	2,7
Hội chứng ngồi không yên	3	4,1	4	5,4	7	4,8	3	4,0
Rối loạn vận động	2	2,7	0	0,0	2	1,4	0	0,0
Hội chứng ngoại tháp khác	2	2,7	2	2,7	4	2,7	0	0,0

Bảng 16 trình bày danh sách các bệnh nhân có tác dụng không mong muốn liên quan đến hội chứng ngoại tháp trong một thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn có đối chứng giả được ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực (kéo dài 3 tuần).

Bảng 16: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến hội chứng ngoại tháp trong một thử nghiệm có đối chứng giả được ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực I (kéo dài 3 tuần).

Tác dụng không mong muốn ¹	Quetiapine 400mg/ngày (n = 95)		Quetiapine 600mg/ngày (n = 98)		Quetiapine (n = 193)		Giả được (n=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parkinson	2	2,1	1	1,0	3	1,6	1	1,1
Hội chứng ngoại không yên	1	1,0	1	1,0	2	1,0	0	0,0
Hội chứng ngoại tháp khác	1	1,1	1	1,0	2	1,0	0	0,0

¹ Không có phản ứng bất lợi rối loạn trương lực cơ và rối loạn vận động

Các thay đổi trong xét nghiệm, điện tâm đồ và dấu hiệu sinh tồn được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng

Các thay đổi trong xét nghiệm:

Số lượng bạch cầu trong tinh

Người lớn: Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng giả được gồm 3368 bệnh nhân dùng quetiapine và 1515 bệnh nhân dùng giả được, tỷ lệ xuất hiện ít nhất một lần số lượng bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/L$ ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu bình thường và ít nhất một kết quả đo trong lần xét nghiệm tiếp theo là 0,3% (10/2967) ở bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine, so với 0,1% (2/1349) ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Tăng transaminase

Người lớn: Đã ghi nhận tăng transaminase huyết thanh (chủ yếu là ALT) không triệu chứng, thoáng qua và có thể hồi phục. Trong các thử nghiệm tâm thần phân liệt ở người lớn, tỷ lệ bệnh nhân có mức tăng transaminase > 3 lần giới hạn trên của phạm vi tham chiếu bình thường trong nhóm các thử nghiệm có đối chứng giả được từ 3 đến 6 tuần là khoảng 6% (29/483) ở nhóm dùng quetiapine so với 1% (3/194) ở nhóm dùng giả được. Trong các thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính ở người lớn, tỷ lệ bệnh nhân có mức tăng transaminase > 3 lần giới hạn trên của phạm vi tham chiếu bình thường trong nhóm các thử nghiệm có đối chứng giả được từ 3 đến 12 tuần là khoảng 1% ở cả nhóm dùng quetiapine (3 / 560) và giả được (3/294). Tình trạng tăng enzym gan này thường xảy ra trong vòng 3 tuần đầu điều trị bằng thuốc và nhanh chóng trở lại mức trước khi nghiên cứu khi tiếp tục điều trị bằng quetiapine. Trong các thử nghiệm về trầm cảm lưỡng cực, tỷ lệ bệnh nhân có mức tăng transaminase > 3 lần giới hạn trên của phạm vi tham chiếu bình thường trong hai thử nghiệm có đối chứng giả được kéo dài 8 tuần là 1% (5/698) ở nhóm dùng quetiapine và 2% (6/347) ở nhóm dùng giả được.

Giảm hemoglobin

Người lớn: Trong các thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng giả được, hemoglobin giảm xuống ≤ 13 g/dL nam, ≤ 12 g/dL nữ trong ít nhất một lần xảy ra ở 8,3% (594/7155) bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine so với 6,2 % (219/3536) bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Trong cơ sở dữ liệu của các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và không đối chứng, tình trạng hemoglobin giảm xuống ≤ 13 g/dL ở nam, ≤ 12 g/dL ở nữ trong ít nhất một lần xảy ra ở 11% (2277/20729) bệnh nhân được điều trị bằng quetiapine.

Cần thiệu vào sàng lọc thuốc trong nước tiểu

Đã có các tài liệu báo cáo cho thấy kết quả dương tính giả trong xét nghiệm miễn dịch enzym nước tiểu đối với methadone và thuốc chống trầm cảm ba vòng ở những bệnh nhân đã dùng quetiapine. Cần thận trọng khi giải thích kết quả xét nghiệm sàng lọc thuốc trong nước tiểu dương tính đối với các thuốc này và cần xem xét xác nhận bằng kỹ thuật phân tích thay thế (ví dụ, phương pháp sắc ký).

Thay đổi điện tâm đồ

Người lớn: So sánh giữa các nhóm của các thử nghiệm tổng hợp có đối chứng giả được cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa quetiapine/giả được về tỷ lệ bệnh nhân gặp phải những thay đổi quan trọng về các thông số điện tâm đồ, bao gồm khoảng QT, QTc và PR. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với các tiêu chí về nhịp tim nhanh được so sánh trong 4 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được kéo dài từ 3 đến 6 tuần để điều trị tâm thần phân liệt cho thấy tỷ lệ mắc ở nhóm dùng quetiapine là 1% (4/399) so với 0,6% (1/156) ở nhóm dùng giả được. Trong các thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính (đơn trị liệu), tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí về nhịp tim nhanh là 0,5% (1/192) ở nhóm dùng quetiapine so với 0% (0/178) ở nhóm dùng giả được. Trong các thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính (hỗ trợ), tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí tương tự là 0,6% (1/166) ở nhóm dùng quetiapine so với 0% (0/171) ở nhóm giả được. Trong các thử nghiệm trầm cảm lưỡng cực, không có bệnh nhân nào có nhịp tim tăng lên > 120 nhịp/phút. Việc sử dụng quetiapine có liên quan đến sự gia tăng nhịp tim trung bình, được đánh giá bằng điện tâm đồ, là 7 nhịp mỗi phút so với mức tăng trung bình 1 nhịp mỗi phút ở bệnh nhân dùng giả được. Xu hướng tăng nhịp tim nhanh nhẹ này ở người lớn có thể liên quan đến khả năng gây ra các thay đổi tư thế của quetiapine.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Trong thử nghiệm tâm thần phân liệt cấp tính (6 tuần) ở thanh thiếu niên, nhịp tim tăng (> 110 nhịp/phút) xảy ra ở 5,2% (3/73) bệnh nhân dùng quetiapine 400 mg và 8,5% (5/74) bệnh nhân dùng quetiapine 800 mg so với 0% (0/75) bệnh nhân dùng giả được. Mức tăng nhịp tim trung bình lần lượt là 3,8 bpm và 11,2 bpm ở nhóm dùng quetiapine 400 mg và 800 mg, so với mức giảm 3,3 bpm ở nhóm dùng giả được.

Trong thử nghiệm hưng cảm lưỡng cực cấp tính (3 tuần) ở trẻ em và thanh thiếu niên, nhịp tim tăng (> 110 nhịp/phút) xảy ra ở

1,1% (1/89) bệnh nhân dùng quetiapine 400 mg và 4,7% (4/85) bệnh nhân nhận quetiapine 600 mg so với 0% (0/98) bệnh nhân dùng giả dược. Mức tăng nhịp tim trung bình lần lượt là 12,8 bpm và 13,4 bpm ở nhóm quetiapine 400 mg và 600 mg, so với mức giảm 1,7 bpm ở nhóm giả dược.

Trong một thử nghiệm quetiapine phóng thích kéo dài (8 tuần) ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) mắc trầm cảm lưỡng cực cấp tính, trong đó hiệu quả không được thiết lập, nhịp tim tăng (> 110 bpm từ 10-12 tuổi và 13-17 tuổi) xảy ra ở 0% bệnh nhân dùng quetiapine phóng thích kéo dài và 1,2% bệnh nhân dùng giả dược. Mức tăng nhịp tim trung bình là 3,4 bpm ở nhóm dùng quetiapine phóng thích kéo dài, so với 0,3 bpm ở nhóm giả dược.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng quetiapine sau khi đưa ra thị trường. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo kể từ khi đưa thuốc ra thị trường có liên quan tạm thời đến liệu pháp quetiapine bao gồm phản ứng phản vệ, bệnh cơ tim, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), hạ natri máu, viêm cơ tim, tiểu đêm ban đêm, viêm tụy, mất trí nhớ, tiểu cơ vận, hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH), hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), giảm số lượng tiểu cầu, phản ứng gan nghiêm trọng (bao gồm viêm gan, hoại tử gan và suy gan), mất bạch cầu hạt, tắc ruột, táo bón, thiếu máu đại tràng, bí tiểu, ngưng thở khi ngủ, hội chứng mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP), tình trạng dị lằn và viêm mạch máu ở da.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có báo cáo về trường hợp sống sót khi dùng quá liều cấp tính lên đến 30 gam quetiapine. Hầu hết các bệnh nhân dùng quá liều không gặp phải phản ứng bất lợi nào hoặc hồi phục hoàn toàn sau các phản ứng đã được báo cáo. Từ vong đã được báo cáo trong một thử nghiệm lâm sàng sau khi dùng quá liều 13,6 gam quetiapine đơn độc. Nhìn chung, các dấu hiệu và triệu chứng được báo cáo là do tăng quá mức các tác dụng dược lý đã biết của thuốc, tức là buồn ngủ, an thần, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và độc tính kháng cholinergic bao gồm hiccups và mê sảng. Bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nặng từ trước có thể tăng nguy cơ bị ảnh hưởng của quá liều (xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc). Một trường hợp liên quan đến quá liều khoảng 9600 mg, có liên quan đến hạ kali máu và block tim độ một. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có trường hợp được báo cáo về việc kéo dài khoảng QT do dùng quá liều.

Cách xử trí

Thiết lập và duy trì đường thở, đảm bảo cung cấp oxy đầy đủ và thông khí. Việc theo dõi tim mạch nên bắt đầu ngay lập tức và theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

12. Các đặc tính dược lực học:

Mã ATC: N05A H04

Nhóm dược lý: thuốc chống loạn thần, diazepam, oxazepam và thiazepam

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của quetiapine trong các chỉ định nêu trên vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, hiệu quả của quetiapine trong các chỉ định này có thể được điều chỉnh thông qua sự kết hợp giữa hoạt tính đối kháng trên thụ thể dopamine loại 2 (D₂) và thụ thể serotonin loại 2 (5HT₂). Chất chuyển hóa có hoạt tính, N-desalkyl quetiapine (norquetiapine), có hoạt tính tương tự ở thụ thể D₂, nhưng hoạt tính lớn hơn ở thụ thể 5HT_{2A}, so với thuốc gốc (quetiapine).

Các tác động dược lý

Quetiapine và chất chuyển hóa của quetiapine, norquetiapine, có ái lực với nhiều thụ thể dẫn truyền thần kinh và liên kết với norquetiapine thường có ái lực cao hơn liên kết với quetiapine. Giá trị K_i của quetiapine và norquetiapine ở dopamine D₂ là 428 / 99,8 nM, ở D₂ 626/489nM, ở serotonin 5HT_{1A} 1040/191 nM, ở 5HT_{1A} 38/2,9 nM, ở histamin H₁ 4,4/1,1nM, ở muscarinic M₁ 1086/38,3 nM, và ở adrenergic α_{1b} 14,6/46,4 nM và ở các thụ thể α₂ tương ứng là 617/1290 nM.

Quetiapine và norquetiapine không có ái lực đáng kể với các thụ thể benzodiazepine.

Ảnh hưởng đến khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, quetiapine không liên quan đến việc tăng kéo dài khoảng QT. Tuy nhiên, ảnh hưởng đến khoảng QT không được đánh giá một cách có hệ thống trong một nghiên cứu QT kỳ lưỡng. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có những trường hợp được báo cáo về việc kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân sử dụng quá liều quetiapine, ở những bệnh nhân mắc bệnh đồng thời và ở những bệnh nhân dùng thuốc gây mất cân bằng điện giải hoặc tăng khoảng QT.

13. Các đặc tính dược động học:

Hấp thu

Quetiapine được hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1,5 giờ. Dạng viên nén quetiapine có sinh khả dụng 100% so với dạng dung dịch. Sinh khả dụng của quetiapine bị ảnh hưởng nhẹ khi dùng cùng với thức ăn, với giá trị C_{max} và AUC tăng lần lượt là 25% và 15%.

Phân bố

Quetiapine được phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến là 10 ± 4 L/kg. 83% thuốc gắn kết với protein huyết tương ở nồng độ điều trị. *In vitro*, quetiapine không ảnh hưởng đến sự gắn kết của warfarin hoặc diazepam với albumin huyết thanh người. Ngược lại, warfarin và diazepam đều không làm thay đổi sự gắn kết của quetiapine.

Chuyển hóa và thải trừ

Sau khi uống một liều duy nhất ^{14}C -quetiapine, dưới 1% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi, cho thấy quetiapine được chuyển hóa mạnh. Khoảng 73% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu và 20% liều dùng được bài tiết trong phân.

Quetiapine được chuyển hóa mạnh ở gan. Con đường chuyển hóa chính là sulfoxid hóa thành chất chuyển hóa sulfoxide và oxy hóa thành chất chuyển hóa gốc acid; cả hai chất chuyển hóa đều không có hoạt tính dược lý. Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng microsome gan người cho thấy isoenzyme cytochrome P450 3A4 tham gia vào quá trình chuyển hóa quetiapine thành chất chuyển hóa sulfoxide chính nhưng không có hoạt tính và tham gia vào quá trình chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là N-desalkyl quetiapine.

Người lớn

Tác dụng của quetiapine chủ yếu là do hoạt chất gốc ban đầu (quetiapine). Dược động học khi dùng đa liều của quetiapine tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều được khuyến cáo sử dụng trong lâm sàng và sự tích lũy quetiapine có thể dự đoán được khi dùng nhiều liều. Thái độ quetiapine chủ yếu qua chuyển hóa ở gan với thời gian bán thải trung bình khoảng 6 giờ trong khoảng liều được khuyến cáo sử dụng trong lâm sàng. Nồng độ ở trạng thái ổn định dự kiến sẽ đạt được trong vòng hai ngày sau khi dùng thuốc. Quetiapine không ảnh hưởng vào quá trình chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi enzyme cytochrom P450.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Ở trạng thái ổn định, dược động học của hoạt chất gốc ban đầu (quetiapine) ở trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) là tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, khi được điều chỉnh theo liều và cân nặng, AUC và C_{max} của hoạt chất gốc ban đầu thấp hơn lần lượt 41% và 39% ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn. Đối với chất chuyển hóa có hoạt tính (norquetiapine), AUC và C_{max} ở trẻ em và thanh thiếu niên lần lượt cao hơn 45% và 31% so với người lớn. Khi được điều chỉnh theo liều và cân nặng, dược động học của chất chuyển hóa norquetiapine là tương tự giữa trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn.

Tuổi

Độ thanh thải khi dùng theo đường uống của quetiapine giảm 40% ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi, $n=9$) so với người trẻ tuổi ($n=12$), và có thể cần điều chỉnh liều.

Giới tính

Giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của quetiapine.

Chủng tộc

Chủng tộc không ảnh hưởng đến dược động học của quetiapine.

Hút thuốc

Hút thuốc không ảnh hưởng đến thanh thải thuốc khi dùng theo đường uống.

Suy thận

Bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} = 10 - 30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 8$) có độ thanh thải trung bình qua đường uống thấp hơn 25% so với người bình thường ($Cl_{cr} > 80 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, $n = 8$), nhưng nồng độ quetiapine trong huyết tương ở người bị suy thận nằm trong khoảng nồng độ ở người bình thường dùng cùng một liều. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Bệnh nhân suy gan ($n = 8$) có độ thanh thải quetiapine khi dùng đường uống trung bình thấp hơn 30% so với người bình thường. Ở 2 trong số 8 bệnh nhân suy gan, AUC và C_{max} cao hơn 3 lần so với những người khỏe mạnh.

Vì quetiapine được chuyển hóa nhiều qua gan nên nồng độ quetiapine trong huyết tương được dự đoán sẽ cao hơn ở bệnh nhân suy gan và có thể cần điều chỉnh liều.

Nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc:

Các đánh giá *in vitro* về tác dụng của các thuốc khác đối với dược động học của quetiapine được tóm tắt trong bảng 17.

Bảng 17: Ảnh hưởng của các loại thuốc khác đến dược động học của quetiapine.

Thuốc phối hợp	Liều điều trị		Ảnh hưởng đến dược động học của quetiapine
	Thuốc phối hợp	Quetiapine	
Phenyltoin	100mg x 3 lần/ngày	200mg x 3 lần/ngày	Tăng gấp 5 lần độ thanh thải qua đường uống
Divalproex	500mg x 2 lần/ngày	150mg x 2 lần/ngày	Tăng 17% nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Không ảnh hưởng đến sự hấp thu hoặc độ thanh thải qua đường uống
Theoridazine	200mg x 2 lần/ngày	300mg x 2 lần/ngày	Tăng 65% độ thanh thải qua đường uống
Cimetidin	400 mg x 3 lần/ngày trong 4 ngày	150mg x 3 lần/ngày	Giảm 20% độ thanh thải qua đường uống
Ketoconazole (thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh)	200 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	25mg/lần/ngày	Giảm 84% độ thanh thải qua đường uống dẫn đến AUC của quetiapine tăng gấp 6,2 lần
Fluoxetine	60mg/lần/ngày	300mg x 2 lần/ngày	Không có thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định

Imipramine	75mg x 2 lần/ngày	300mg x 2 lần/ngày	Không có thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định
Haloperidol	7,5mg x 2 lần/ngày	300mg x 2 lần/ngày	Không có thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định
Risperidone	3mg x 2 lần/ngày	300mg x 2 lần/ngày	Không có thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định

Dữ liệu ức chế enzyme *in vitro* cho thấy quetiapine và 9 chất chuyển hóa của thuốc ít có tác dụng ức chế chuyển hóa *in vivo* qua trung gian các cytochrome CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Quetiapine ở liều 750 mg/ngày không ảnh hưởng đến dược động học liều duy nhất của antipyrine, lithium, hoặc lorazepam (Bảng 18) (xem *Tương tác thuốc*).

Bảng 18: Ảnh hưởng của quetiapine đối với dược động học của các thuốc khác.

Thuốc phối hợp	Liều điều trị		Ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc khác
	Thuốc phối hợp	Quetiapine	
Lorazepam	2mg đơn liều	250mg x 3 lần/ngày	Độ thanh thải qua đường uống của lorazepam giảm 20%
Divalproex	500mg x 2 lần/ngày	150mg x 2 lần/ngày	C_{max} và AUC của acid valproic tự do ở trạng thái ổn định giảm 10- 12%
Lithium	Lên đến 2400 mg / ngày với liều lượng 2 lần/ ngày	250mg x 3 lần/ngày	Không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của lithium
Antipyrine	1g đơn liều	250mg x 3 lần/ngày	Không ảnh hưởng đến độ thanh thải của antipyrine hoặc sự bài tiết các chất chuyển hóa của antipyrine trong nước tiểu.

14. Quy cách đóng gói:

- Hộp 1 vỉ x 10 viên; Vỉ Alu/Alu và Alu/PVC.
- Hộp 3 vỉ x 10 viên; Vỉ Alu/Alu và Alu/PVC.
- Hộp 5 vỉ x 10 viên; Vỉ Alu/Alu và Alu/PVC.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên. Vỉ Alu/Alu và Alu/PVC.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M

www.spm.com.vn

Lô số 51, Khu công nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

ĐT: (028) 37507496

Fax: (028) 38771010

