

Rx

QUITIDE

(Viên nén bao phim quetiapin)



Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

QUITIDE 25

Thành phần hoạt chất: Quetiapin fumarat Ph. Eur. tương đương với quetiapin 25 mg.

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphate dihydrate, lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (avicel PH 101), sodium starch glycolate, povidone (K-30), cellulose microcrystalline (avicel PH 102), silica colloidal anhydrous, talc, magnesium stearate, opadry pink O3B84904.

QUITIDE 100

Thành phần hoạt chất: Quetiapin fumarat Ph. Eur. tương đương với quetiapin 100 mg.

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphate dihydrate, lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (avicel PH 101), sodium starch glycolate, povidone (K-30), cellulose microcrystalline (avicel PH 102), silica colloidal anhydrous, talc, magnesium stearate, opadry yellow O3B82923, opacode S-1-17823 black.

QUITIDE 200

Thành phần hoạt chất: Quetiapin fumarat Ph. Eur. tương đương với quetiapin 200 mg.

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphate dihydrate, lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (avicel PH 101), sodium starch glycolate, povidone (K-30), cellulose microcrystalline (avicel PH 102), silica colloidal anhydrous, talc, magnesium stearate, hypromellose (6cps), macrogol 400, titanium dioxide, opacode S-1-17823 black.

QUITIDE 300

Thành phần hoạt chất: Quetiapin fumarat Ph. Eur. tương đương với quetiapin 300 mg.

Thành phần tá dược: Calcium hydrogen phosphate dihydrate, lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (avicel PH 101), sodium starch glycolate, povidone (K-30), cellulose microcrystalline (avicel PH 102), silica colloidal anhydrous, talc, magnesium stearate, hypromellose (6cps), macrogol 400, titanium dioxide, opacode S-1-17823 black.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc

QUITIDE 25: Viên nén bao phim màu hồng đào, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt khắc chữ 'E 52' và mặt còn lại trơn.

QUITIDE 100: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt chữ 'E 53' và mặt còn lại trơn.

QUITIDE 200: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt chữ 'E 55' và mặt còn lại trơn.

QUITIDE 300: Viên nén bao phim màu trắng, hình thuôn dài, hai mặt lõm, một mặt in chữ 'E 56' và mặt còn lại trơn.

3. Chỉ định

- Điều trị tâm thần phân liệt.
- Điều trị rối loạn lưỡng cực, bao gồm:
 - + Các cơn hưng cảm từ vừa đến nặng liên quan đến rối loạn lưỡng cực.

- + Các cơn trầm cảm nặng trong rối loạn lưỡng cực.
- + Ngăn ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực ở những bệnh nhân mà các cơn trầm cảm, hưng cảm hoặc phối hợp trầm cảm và hưng cảm trước đó có đáp ứng trị liệu với quetiapin.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Quetiapin được dùng bằng đường uống, không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng

Liều dùng tùy thuộc vào mỗi chỉ định khác nhau. Do đó, phải đảm bảo bệnh nhân nắm được thông tin rõ ràng về liều dùng thích hợp cho tình trạng của mình.

Người lớn

Điều trị tâm thần phân liệt

Tổng liều khuyến cáo hàng ngày trong bốn ngày đầu điều trị là 50 mg (Ngày 1), 100 mg (Ngày 2), 200 mg (Ngày 3) và 300 mg (Ngày 4); liều nên được chia làm 2 lần/ngày. Từ ngày 4 trở đi, nên điều chỉnh liều trong khoảng liều có hiệu quả từ 300 mg đến 450 mg/ngày. Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều có thể được điều chỉnh trong phạm vi 150 đến 750 mg/ngày.

Điều trị các cơn hưng cảm từ vừa đến nặng liên quan đến rối loạn lưỡng cực

Liều khởi đầu là 100 mg (Ngày 1), 200 mg (Ngày 2), 300 mg (Ngày 3) và 400 mg (Ngày 4); liều nên được chia làm 2 lần/ngày. Điều chỉnh liều tiếp theo lên đến 800 mg/ngày vào ngày 6, tăng dần đến không quá 200 mg/ngày. Tùy vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều có thể được điều chỉnh trong phạm vi 200 đến 800 mg/ngày. Liều hiệu quả thông thường là trong khoảng 400 đến 800 mg/ngày.

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

Nên uống quetiapin một lần mỗi ngày trước khi đi ngủ. Tổng liều mỗi ngày trong 4 ngày đầu điều trị là 50 mg (Ngày 1), 100 mg (Ngày 2), 200 mg (Ngày 3) và 300 mg (Ngày 4). Liều khuyến cáo mỗi ngày là 300 mg. Qua các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận nhóm sử dụng liều 600 mg có lợi ích hơn nhóm sử dụng liều 300 mg (xem phần “Đặc tính dược lực học”). Một số bệnh nhân cá biệt có thể có thêm lợi ích khi sử dụng liều 600 mg. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy có thể xem xét giảm liều cho một số bệnh nhân cá biệt xuống còn tối thiểu 200 mg khi lo ngại về dung nạp thuốc. Sử dụng thuốc trong điều trị khởi đầu các cơn trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực nên được tiến hành bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lưỡng cực. Ở những bệnh nhân đặc biệt, trong trường hợp lo ngại về dung nạp thuốc, các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc giảm liều tới mức tối thiểu 200 mg có thể được xem xét.

Ngăn ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực

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

Người cao tuổi

Cũng như các thuốc chống loạn thần và thuốc chống trầm cảm khác, cần thận trọng khi sử dụng quetiapin ở người cao tuổi, đặc biệt trong giai đoạn khởi đầu điều trị. Tốc độ điều chỉnh liều quetiapin có thể cần phải chậm hơn và tổng liều điều trị mỗi ngày thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Độ thanh thải trung bình quetiapin trong huyết tương giảm 30 - 50% ở bệnh nhân cao tuổi so với ở bệnh nhân trẻ tuổi. Hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhân > 65 tuổi có các cơn trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực chưa được đánh giá.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng thuốc cho nhóm bệnh nhân ở độ tuổi này.

Suy thận

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

Suy gan

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

5. **Chống chỉ định**

Bệnh nhân quá mẫn với quetiapin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân sử dụng đồng thời với thuốc ức chế cytochrom P450 3A4, như thuốc ức chế HIV-protease, thuốc kháng nấm nhóm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon (Xem thêm phần “Tương tác”).

6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Vì quetiapin được chỉ định trong một số trường hợp, vì vậy dữ liệu an toàn nên được xem xét tùy theo chẩn đoán và liều điều trị trên từng bệnh nhân.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng thuốc ở độ tuổi này. Các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin cho thấy ngoài các dữ liệu an toàn đối với người lớn đã được xác định (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”), một số các tác dụng không mong muốn xảy ra ở trẻ em và trẻ vị thành niên với tần suất cao hơn so với ở người lớn (tăng cảm giác thèm ăn, tăng nồng độ prolactin huyết thanh, nôn mửa, viêm mũi và ngất xỉu) hoặc có thể có tác động khác nhau đối với trẻ em và trẻ vị thành niên (triệu chứng ngoại tháp và khó chịu) và người ta đã xác định được tác dụng không mong muốn này (tăng huyết áp) chưa từng thấy trong các nghiên cứu ở người lớn. Các thay đổi về xét nghiệm chức năng tuyến giáp cũng được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên.

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

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

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

Trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực có liên quan đến tăng nguy cơ ý nghĩ tự tử, tự làm hại và tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này tồn tại kéo dài cho đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể. Do có thể chưa có cải thiện trong vài tuần đầu điều trị hoặc lâu hơn, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận cho đến khi bệnh được cải thiện đáng kể. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ tự tử có thể gia tăng ở giai đoạn sớm trong quá trình hồi phục bệnh.

Ngoài ra, bác sĩ trị liệu nên xem xét nguy cơ tiềm ẩn của các biến cố liên quan đến tự tử sau khi ngưng đột ngột điều trị quetiapin, do các yếu tố nguy cơ đã được biết của bệnh đang điều trị.

Các tình trạng về tâm thần khác được chỉ định dùng quetiapin cũng có thể liên quan đến tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự tử. Ngoài ra, các tình trạng này có thể xảy ra đồng thời với các cơn trầm cảm nặng. Do đó, các biện pháp phòng ngừa tương tự được tuân theo khi điều trị bệnh nhân bị trầm cảm nặng và nên theo dõi khi điều trị cho bệnh nhân mắc các rối loạn tâm thần khác.

Bệnh nhân có tiền sử các biến cố liên quan đến tự tử, hoặc bệnh nhân có nhiều biểu hiện có ý nghĩ tự tử trước khi bắt đầu điều trị được ghi nhận là có nguy cơ cao hơn về ý nghĩ tự tử hoặc cố gắng tự tử, do đó nên theo dõi thận trọng trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược đối với thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy tăng nguy cơ hành vi tự tử với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Kết hợp với điều trị bằng thuốc, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, nhất là các bệnh nhân có nguy cơ cao. Bệnh nhân (và những người chăm

sóc bệnh nhân) nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi tất cả các tình trạng lâm sàng xấu đi, hành vi hoặc ý nghĩ tự tử hoặc thay đổi hành vi bất thường và tìm hỗ trợ y tế ngay khi các triệu chứng này xuất hiện.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên các bệnh nhân bị các cơn trầm cảm nặng trong rối loạn lưỡng cực, sự tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự tử đã được ghi nhận ở các bệnh nhân thanh thiếu niên (dưới 25 tuổi) điều trị với quetiapin so với bệnh nhân sử dụng giả dược (3,0% so với 0%, theo thứ tự). Một nghiên cứu hồi cứu trên dân số về việc sử dụng quetiapin trong điều trị bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu cho thấy tăng nguy cơ tự làm hại và tự tử ở những bệnh nhân từ 25 đến 64 tuổi mà không có tiền sử tự làm hại khi sử dụng quetiapin với các thuốc chống trầm cảm khác.

Nguy cơ trên chuyển hóa

Căn cứ vào các nguy cơ, đã thấy tình trạng chuyển hóa của họ xấu đi, bao gồm thay đổi về cân nặng, glucose huyết (xem phần “Tăng glucose huyết”) và lipid đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng, các chỉ số trao đổi chất của bệnh nhân nên được đánh giá tại thời điểm bắt đầu điều trị và sự thay đổi các chỉ số này nên được kiểm soát thường xuyên trong quá trình điều trị. Tình trạng chuyển hóa xấu đi của các chỉ số này nên được kiểm soát lâm sàng thích hợp (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

Triệu chứng ngoại tháp

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân người lớn, quetiapin có liên quan đến sự tăng tần suất các triệu chứng ngoại tháp (EPS) so với giả dược ở bệnh nhân được điều trị cơn trầm cảm nặng trong rối loạn lưỡng cực (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

Việc sử dụng quetiapin có liên quan đến sự phát triển của triệu chứng Akathisia, biểu hiện bởi sự bồn chồn chủ quan hoặc khó chịu không yên và cần thay đổi vị trí cơ thể liên tục kèm theo không thể ngồi hoặc đứng yên. Triệu chứng này xuất hiện chủ yếu trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phát triển các triệu chứng này, tăng liều có thể gây bất lợi.

Rối loạn vận động muộn

Nếu các dấu hiệu hay triệu chứng rối loạn vận động muộn xuất hiện, nên giảm liều hoặc ngưng điều trị quetiapin. Các triệu chứng rối loạn vận động muộn có thể trở nên tồi tệ hơn hoặc thậm chí phát sinh sau khi ngưng điều trị (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

Buồn ngủ và chóng mặt

Điều trị quetiapin có liên quan đến tình trạng buồn ngủ và các triệu chứng liên quan, như an thần (xem “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực thường xuất hiện trong 3 ngày đầu điều trị và chủ yếu ở mức độ nhẹ đến vừa. Bệnh nhân gặp phải tình trạng buồn ngủ ở cường độ nặng có thể cần tái khám thường xuyên hơn trong tối thiểu 2 tuần kể từ khi bắt đầu buồn ngủ hoặc cho đến khi các triệu chứng được cải thiện và việc ngừng điều trị có thể cần được cân nhắc.

Hạ huyết áp thể đứng

Điều trị quetiapin có liên quan đến hạ huyết áp thể đứng và chóng mặt (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”), giống như tình trạng buồn ngủ thường khởi phát trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu. Điều này có thể làm tăng sự xuất hiện của chấn thương do tai nạn (té ngã), đặc biệt là ở người cao tuổi. Do đó, khuyến cáo bệnh nhân nên thận trọng cho đến khi họ quen với tác dụng không mong muốn của thuốc.

Quetiapin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não hay những tình trạng có thể dẫn đến hạ huyết áp. Nên giảm liều hoặc chỉnh liều từ từ nếu xảy ra tình trạng hạ huyết áp thể đứng, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch tiềm ẩn.

Hội chứng ngưng thở khi ngủ:

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

Đông kinh

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

Hội chứng thần kinh ác tính

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

Giảm bạch cầu nghiêm trọng và mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính $< 0,5 \times 10^9/L$) đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng về quetiapin. Hầu hết các trường hợp giảm bạch cầu trung tính trầm trọng xảy ra trong vài tháng đầu điều trị với quetiapin. Không có mối liên hệ rõ rệt với liều dùng. Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường đã có một số trường hợp tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể gây ra giảm bạch cầu trung tính bao gồm lượng bạch cầu thấp trước đó (WBC) và tiền sử giảm bạch cầu trung tính do thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp xảy ra ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ từ trước. Nên ngưng chỉ định quetiapin ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/L$. Nên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm khuẩn và lượng bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân này (cho đến khi lượng bạch cầu trung tính vượt quá $1,5 \times 10^9/L$) (xem phần “Đặc tính dược lực học”).

Giảm bạch cầu trung tính nên được xem xét ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn hoặc sốt, đặc biệt là trong trường hợp không có yếu tố ảnh hưởng rõ ràng, và nên được kiểm soát lâm sàng thích hợp.

Bệnh nhân nên được báo cáo ngay lập tức về sự xuất hiện của các dấu hiệu/triệu chứng phù hợp với mất bạch cầu hạt hoặc nhiễm khuẩn (ví dụ sốt, yếu, lờ đờ hoặc đau họng) bất cứ lúc nào trong khi điều trị bằng quetiapin. Những bệnh nhân có lượng bạch cầu thấp (WBC) và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) nên được can thiệp kịp thời, đặc biệt là trong trường hợp không có các yếu tố ảnh hưởng.

Tác dụng ức chế đối giao cảm (muscarinic)

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

Tương tác thuốc

Xem thêm phần “Tương tác”.

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

Cân nặng

Tăng cân đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với quetiapin, nên theo dõi và kiểm soát lâm

sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

Tăng glucose huyết

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

Lipid

Tăng triglycerid, LDL và cholesterol toàn phần, và giảm HDL cholesterol đã được ghi nhận qua các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Các thay đổi về lipid nên được kiểm soát bằng lâm sàng thích hợp.

Kéo dài khoảng QT

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

Bệnh cơ tim và viêm cơ tim

Bệnh cơ tim và viêm cơ tim đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc, tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả với quetiapin chưa được thiết lập. Điều trị bằng quetiapin nên được đánh giá lại ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh cơ tim hoặc viêm cơ tim.

Hội chứng cai thuốc

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

Bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí nhớ

Quetiapin chưa được phê chuẩn để điều trị bệnh nhân rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí nhớ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược, nguy cơ biến chứng mạch máu não xảy ra cao gấp 3 lần trong nhóm bệnh nhân mất trí nhớ có sử dụng các thuốc chống loạn thần không điển hình. Cơ chế làm tăng nguy cơ này chưa được hiểu rõ. Sự gia tăng nguy cơ không thể loại trừ cho các nhóm thuốc chống loạn thần khác hoặc trên nhóm đối tượng bệnh nhân khác. Quetiapin nên được dùng thận trọng cho nhóm đối tượng có các yếu tố nguy cơ đột quy.

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

Bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh Parkinson (PD) / Parkinson

Một nghiên cứu hồi cứu dựa trên nhóm bệnh nhân trong điều trị quetiapin mắc MDD, cho thấy nguy cơ tử vong cao hơn khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân > 65 tuổi. Hiện tượng này không hiện diện khi bệnh nhân mắc PD được loại bỏ khỏi phân tích. Cần thận trọng khi dùng quetiapin cho bệnh nhân cao tuổi mắc PD.

Chứng khó đọc

Chứng khó đọc (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”) đã được ghi nhận với quetiapin. Quetiapin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi do hít phải.

Táo bón và tắc ruột

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

Huyết khối tĩnh mạch (VTE)

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

Viêm tụy

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

Thông tin bổ sung

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

Lactose

Thuốc **Quitide** 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.

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Các trường hợp lạm dụng và phụ thuộc đã được báo cáo. Thận trọng có thể cần thiết khi kê đơn quetiapin cho bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu hoặc ma túy.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Ba tháng đầu thai kỳ

Dữ liệu được công bố từ các trường hợp mang thai phơi nhiễm với quetiapin (nghĩa là giữa 300 - 1000 kết quả báo cáo), bao gồm các báo cáo đơn lẻ và một số nghiên cứu không cho thấy tăng nguy cơ dị tật do điều trị với quetiapin. Tuy nhiên, dựa trên tất cả các dữ liệu có sẵn, một kết luận xác định không thể được rút ra. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do đó, quetiapin chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ nếu lợi ích cao hơn so với những rủi ro tiềm ẩn.

Ba tháng cuối thai kỳ

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm quetiapin) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng ngưng thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi sinh. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực, hạ huyết áp, run rẩy, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh nên được theo dõi cẩn thận.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Dựa trên dữ liệu rất hạn chế từ các báo cáo được công bố về bài tiết quetiapin vào sữa mẹ, việc bài tiết quetiapin ở liều điều trị dường như không nhất quán. Do thiếu dữ liệu, phải đưa ra quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng quetiapin sau khi tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Tác dụng của quetiapin đối với khả năng sinh sản trên người chưa được đánh giá. Các phản ứng liên quan đến tăng mức độ prolactin đã được nhìn thấy ở chuột, mặc dù những điều này không liên quan trực tiếp đến con người.

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

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Quetiapin chủ yếu tác động trên hệ thần kinh trung ương, do đó nên thận trọng khi phối hợp quetiapin với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương khác và rượu.

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

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

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

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

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

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

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

Trong 6 tuần, nghiên cứu ngẫu nhiên về lithi và quetiapin ER so với giả dược và quetiapin ER ở những bệnh nhân trưởng thành bị chứng hưng cảm cấp tính, tỷ lệ mắc các triệu chứng liên quan đến ngoại tháp cao hơn (đặc biệt là run rẩy), tăng cân và tăng cân trên nhóm bổ sung lithi so với nhóm bổ trợ giả dược (xem phần “Đặc tính dược động học”).

Dược động học của natri valproat và quetiapin không thay đổi khi sử dụng đồng thời với nhau. Một nghiên cứu hồi cứu trên trẻ em và trẻ vị thành niên sử dụng valproat, quetiapin hoặc cả

hai, tỷ lệ giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính ở nhóm sử dụng thuốc kết hợp cao hơn so với các nhóm đơn trị liệu.

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

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

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

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) thường gặp nhất với quetiapin ($\geq 10\%$) là buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng, hội chứng cai thuốc (ngừng thuốc), tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là cholesterol LDL), tăng cân, giảm huyết sắc tố và các triệu chứng ngoại tháp.

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

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn liên quan đến quetiapin

Tần suất các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau: rất thường gặp ($> 1/10$), thường gặp ($> 1/100, < 1/10$), ít gặp ($> 1/1000, < 1/100$), hiếm gặp ($> 1/10000, < 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính trên dữ liệu lâm sàng hiện có).

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm hemoglobin ²²	Giảm bạch cầu ^{1, 28} , giảm số lượng bạch cầu trung tính, tăng số lượng bạch cầu ái toan ²⁷	Giảm bạch cầu ¹ , giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu ¹³	Mất bạch cầu hạt ²⁶		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn (bao gồm các phản ứng dị ứng da)		Phản ứng phản vệ ⁵	
Rối loạn nội tiết		Tăng nồng độ prolactin máu ¹⁵ , giảm T ₄ toàn phần ²⁴ , giảm T ₄ tự do ²⁴ , giảm T ₃ toàn phần ²⁴ , tăng TSH ²⁴	Giảm T ₃ tự do ²⁴ , suy giảm chức năng tuyến giáp ²¹		Tăng tiết hormon kháng lợi niệu không thích hợp	
Rối loạn	Tăng nồng	Tăng cảm	Giảm natri	Hội chứng		

<i>chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	độ triglycerid huyết thanh ^{10,30} Tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là LDL cholesterol) ^{11,30} Giảm HDL cholesterol ^{17,30} tăng cân ^{8,30}	giác thèm ăn, tăng đường huyết đến mức bệnh lý ^{6,30}	huyết ¹⁹ , đái tháo đường ^{1,5} Đợt cấp của bệnh tiểu đường trước đó	chuyển hóa ²⁹		
<i>Rối loạn tâm thần</i>		Mơ bất thường và ác mộng, có ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử ²⁰		Mộng du và các phản ứng liên quan như nói mơ và rối loạn ăn uống có liên quan đến giấc ngủ		
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Chóng mặt ^{4,16} , buồn ngủ ^{2,16} , nhức đầu Triệu chứng ngoại tháp ^{1,21}	Loạn vận ngôn	Co giật ¹ , hội chứng chân không yên. Rối loạn vận động muộn ^{1,5} , ngất ^{4,16}			
<i>Rối loạn tim</i>		Nhịp tim nhanh ⁴ Hồi hộp ²³	Kéo dài khoảng QT ^{1,12,18} Nhịp tim chậm ³²			
<i>Rối loạn mắt</i>		Nhìn mờ				
<i>Rối loạn mạch</i>		Hạ huyết áp thể đứng ^{4,16}		Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối ¹		Đột quy ³³
<i>Rối loạn hô hấp, phổi và trung thất</i>		Khó thở ²³	Viêm mũi			