



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaViPharm J.S.C*)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## SaVi Quetiapine 25

### Mẫu hộp

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 27/3/2018

Số lô SX / Batch No. :  
Ngày SX / Mfg. Date :  
Hạn dùng / Exp. Date :

**Rx Thuốc bán theo đơn**

**SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapin (dạng fumarat) 25 mg

HỘP 3 VÍ x 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

**THÀNH PHẦN :** Mỗi viên chứa :  
Quetiapin fumarat tương đương ..... 25 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG, THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC :**  
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

**BẢO QUẢN :** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM**

**SĐK / Reg. No.:**  
**TIÊU CHUẨN :** USP 38

Sản xuất tại : CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaViPharm J.S.C*)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

**Rx Prescription only medicine**

**SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapine (as fumarate) 25 mg

BOX OF 3 BLISTERS x 10 FILM-COATED TABLETS

**COMPOSITION :** Each tablet contains :  
Quetiapine fumarate equivalent to Quetiapine ..... 25 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

**INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION, PRECAUTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION :**  
See enclosed leaflet

**STORAGE :** Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

**SPECIFICATION :** USP 38

**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

**SaVi QUETIAPINE 25**

Manufactured by:  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  
(*SaViPharm J.S.C*)  
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận 12, located in EPZ, Tân Thuận Đông Ward, Dist. 7, Ho Chi Minh City

### Mẫu vỉ

Số lô SX      HD :

**Rx SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapin (dạng fumarat) 25 mg

CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA  
*SaViPharm J.S.C*

**Rx SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapine (as fumarate) 25 mg

SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  
*SaViPharm J.S.C*

**Rx SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapin (dạng fumarat) 25 mg

CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA  
*SaViPharm J.S.C*

**Rx SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapine (as fumarate) 25 mg

SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  
*SaViPharm J.S.C*

**Rx SaVi QUETIAPINE 25**  
Quetiapin (dạng fumarat) 25 mg

CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA  
*SaViPharm J.S.C*

TP. Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 1 năm 2016  
KT. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

249/161

249/161

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

### SaVi Quetiapine 25

<sup>Rx</sup> Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

#### A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

##### THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Quetiapin fumarat

tương đương quetiapin ..... 25 mg

Tá dược vừa đủ..... 1 viên

(Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 102, natri starch glycolat, povidon K30, natri lauryl sulfat, talc, magnesi stearat, Opadry AMB pink).

##### MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu hồng, một mặt có gạch ngang, một mặt trơn.

##### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

##### THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

SaVi Quetiapine 25 được dùng để:

- Điều trị tâm thần phân liệt.
- Điều trị bệnh rối loạn lưỡng cực bao gồm:
  - + Điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực.
  - + Điều trị trầm cảm liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực.
  - + Phòng tái phát các cơn hưng cảm hay trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực đáp ứng điều trị với quetiapin.

##### NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

###### Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Luôn uống thuốc theo đúng hướng dẫn của bác sĩ. Không ngừng uống thuốc khi không có hướng dẫn của bác sĩ mặc dù bệnh nhân cảm thấy khỏe hơn. Nếu ngừng uống thuốc đột ngột, bệnh nhân có thể mất ngủ, buồn nôn, nôn, chóng mặt, đau đầu, tiêu chảy hoặc cảm thấy khó chịu. Khi bệnh nhân không còn cần phải điều trị với quetiapin, bác sĩ sẽ giảm liều quetiapin từ từ trước khi ngưng điều trị.

###### Liều dùng:

Bác sĩ sẽ quyết định liều khởi đầu của thuốc và điều chỉnh liều hàng ngày tùy theo tình trạng bệnh và khả năng đáp ứng thuốc của mỗi bệnh nhân. Thuốc thường được điều chỉnh liều trong khoảng 150 mg – 800 mg/ngày.

Suy gan

Thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân có vấn đề về gan vì bác sĩ có thể sẽ điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

Bác sĩ có thể sẽ điều chỉnh liều khi điều trị cho người cao tuổi.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

##### KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

- Quá mẫn với quetiapin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định phối hợp với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 như thuốc ức chế protease kháng HIV, thuốc kháng nấm nhóm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon.

##### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như tất cả các loại thuốc khác, SaVi Quetiapine 25 có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn, mặc dù không phải xảy ra với tất cả mọi người.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng phụ nào sau đây:

Buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng, suy nhược nhẹ, táo bón, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thể đứng, và khó tiêu. Ngất, hội chứng ác tính do thuốc an thần, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và phù ngoại biên có thể xảy ra.

Rất thường gặp (có thể ảnh hưởng đến hơn 1 trên 10 người)

Hoa mắt, chóng mặt<sup>(1,5)</sup>, buồn ngủ<sup>(2)</sup>.

Thường gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 10 người)

Ngất<sup>(1,5)</sup>.

Viêm mũi.

Giảm bạch cầu.

Nhịp tim nhanh<sup>(1,5)</sup>.

Hạ huyết áp thể đứng<sup>(1,5)</sup>.

Khô miệng, táo bón, khó tiêu.

Suy nhược nhẹ, phù ngoại biên.

Tăng cân<sup>(3)</sup>, tăng transaminase huyết thanh (ALT: Alanin Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase)<sup>(4)</sup>.

Giảm bạch cầu trung tính<sup>(7)</sup>.

Đường huyết tăng đến mức bệnh lý<sup>(8)</sup>.

Ít gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 100 người)

Tăng bạch cầu đa nhân ái toan.

Quá mẫn.

Tăng gamma-GT<sup>(4)</sup>, tăng triglycerid huyết thanh tại thời điểm bất kỳ, tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là LDL-C).



*(Handwritten signature)*

Có giật<sup>(1)</sup>, hội chứng chân run.

*Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 1000 người)*

Hội chứng ác tính do thuốc an thần<sup>(1)</sup>.

Chứng cương dương.

*Rất hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 10000 người)*

Phản ứng phản vệ<sup>(6)</sup>.

**Ghi chú :**

(1) Xem phần “*Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này*”.

(2) Buồn ngủ có thể xảy ra, thường trong 2 tuần đầu và mất đi khi tiếp tục điều trị với quetiapin.

(3) Chủ yếu xảy ra trong các tuần bắt đầu điều trị với thuốc.

(4) Tăng không triệu chứng transaminase huyết thanh (ALT, AST) hoặc tăng gamma-GT đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sử dụng quetiapin. Các gia tăng này thường hồi phục khi tiếp tục điều trị với quetiapin.

(5) Cũng như các thuốc chống loạn thần ức chế alpha<sub>1</sub>-adrenergic, quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng, kèm theo chóng mặt, nhịp tim nhanh và ngất ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều chỉnh liều.

(6) Phản ứng phản vệ được đưa vào dựa trên các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường.

(7) Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân có lượng bạch cầu khi bắt đầu thử nghiệm  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $< 1,5 \times 10^9/l$  là 1,72% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0,73% ở nhóm dùng giả dược. Trên các thử nghiệm lâm sàng trước khi hiệu chỉnh đề cương nghiên cứu để ngưng thuốc đối với bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính  $< 1,0 \times 10^9/l$  cần điều trị khẩn cấp, trong số bệnh nhân có lượng bạch cầu khi bắt đầu thử nghiệm  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $< 1,5 \times 10^9/l$  là 0,21% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0% ở nhóm dùng giả dược và tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  là 0,75% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0,11% ở nhóm dùng giả dược.

(8) Glucose huyết lúc đói  $\geq 126$  mg/dl hoặc glucose huyết tại thời điểm bất kỳ  $\geq 200$  mg/dl xảy ra ít nhất trong 1 lần xét nghiệm.

## **NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HAY THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY**

### **Thực phẩm**

Nên tránh uống nước ép bưởi chùm trong quá trình điều trị với quetiapin vì có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

### **Thuốc**

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các thuốc khác đang sử dụng hoặc vừa sử dụng, kể cả thuốc không kê đơn. Đặc biệt là các thuốc sau:

- Thuốc động kinh (như phenytoin hoặc carbamazepin).
- Thuốc kháng acetylcholin.
- Thuốc điều trị bệnh tăng huyết áp.
- Barbiturat – dùng để điều trị khó ngủ.
- Thioridazin, lithi hoặc các thuốc chống loạn thần khác.
- Các thuốc có thể ảnh hưởng đến nhịp tim ví dụ như các thuốc có thể gây mất cân bằng các chất điện giải (lượng kali hoặc magiê thấp) như thuốc lợi tiểu hoặc thuốc kháng sinh (thuốc điều trị nhiễm trùng).
- Thuốc có thể gây táo bón.

## **CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC**

Nếu quên uống 1 lần thuốc, uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt. Nếu gần đến thời điểm uống liều tiếp theo, bỏ qua liều quên uống và dùng liều tiếp theo như lịch thông thường. Không uống gấp đôi liều để bù liều quên uống (hoặc hỏi ý kiến bác sĩ hay dược sĩ).

## **CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THỂ NÀO**

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

## **NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU**

Nếu uống quá liều quetiapin, người bệnh có thể cảm thấy buồn ngủ, chóng mặt, nhịp tim bất thường, khô miệng, táo bón, giãn đồng tử hoặc nhìn mờ.

## **CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO**

Nếu uống thuốc quá liều, người bệnh cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc đến ngay các cơ sở y tế gần nhất và mang thuốc (vi thuốc hoặc hộp thuốc) đã uống theo cùng.

## **NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY**

### ***Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc***

*Những đối tượng sau đây cần tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng SaVi Quetiapine 25:*

- Người bệnh, hoặc trong gia đình có người, có vấn đề về tim ví dụ như có vấn đề về nhịp tim, suy nhược cơ tim, viêm tim hoặc đang dùng bất kỳ loại thuốc nào có thể có ảnh hưởng đến nhịp tim.
- Người bệnh bị hạ huyết áp.
- Người bị đột quỵ, đặc biệt là người cao tuổi.
- Người bệnh có vấn đề về gan.
- Người có bệnh động kinh.
- Người có bệnh đái tháo đường hoặc có nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường. Bác sĩ có thể sẽ kiểm tra lượng glucose trong máu khi bệnh nhân điều trị với quetiapin.
- Người bệnh có tiền sử có mức bạch cầu thấp (có thể hoặc không phải là do các loại thuốc khác).
- Người cao tuổi có bệnh sa sút trí tuệ không nên dùng quetiapin vì quetiapin thuộc nhóm thuốc có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ hoặc nguy cơ tử vong ở người cao tuổi mắc chứng sa sút trí tuệ.

- Người bệnh, hoặc trong gia đình có người, có tiền sử huyết khối vì các loại thuốc như thế này có liên quan đến sự hình thành cục máu đông.
- Người bệnh có tiền sử ngưng thở khi ngủ và đang dùng thuốc chống trầm cảm.
- Người bệnh bị bí tiểu (bàng quang bị ứ đọng nước tiểu), phì đại tuyến tiền liệt, tắc nghẽn ruột, hoặc tăng áp lực bên trong mắt.
- Người có tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy.
- Sản phẩm có chứa tá dược lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

*Thông báo cho bác sĩ ngay nếu có bất kỳ triệu chứng nào sau đây:*

- Sự kết hợp của sốt, đổ mồ hôi, cứng cơ, buồn ngủ hoặc ngất, tăng huyết áp hoặc nhịp tim (là "Hội chứng ác tính do thuốc an thần"). Tới các cơ sở y tế ngay vì có thể cần phải điều trị y tế.
- Mất điều hòa vận động, chủ yếu là mặt hoặc lưỡi.
- Chóng mặt hoặc cảm giác buồn ngủ nghiêm trọng. Điều này có thể làm tăng nguy cơ tai nạn ở người cao tuổi.
- Động kinh.
- Sự cương cứng dương vật kéo dài và đau.

*Những triệu chứng sau có thể gây ra bởi loại thuốc này. Hãy thông báo cho bác sĩ càng sớm càng tốt nếu gặp bất kỳ triệu chứng nào sau đây:*

- Sốt, triệu chứng giống cúm, đau họng hoặc bất kỳ nhiễm trùng nào khác vì đây có thể là kết quả của sự giảm số lượng tế bào bạch cầu. Điều này xảy ra có thể phải ngưng dùng thuốc và/hoặc ngưng điều trị.
- Táo bón cùng với đau bụng dai dẳng, hoặc táo bón không đáp ứng với điều trị vì điều này có thể dẫn đến tắc nghẽn ruột nghiêm trọng hơn.

*Suy nghĩ về tự tử và bệnh trầm cảm nặng hơn.*

Nếu bệnh nhân bị bệnh trầm cảm, bệnh nhân đôi khi có thể có những suy nghĩ tự làm hại mình hoặc tự tử. Những suy nghĩ này có thể tăng lên khi bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm vì những loại thuốc này cần thời gian để có tác dụng, thường là khoảng hai tuần nhưng đôi khi lâu hơn.

Bệnh nhân có thể sẽ có nhiều suy nghĩ tự làm hại mình hoặc tự tử:

- Nếu bệnh nhân đã từng có những suy nghĩ về tự tử hoặc tự làm hại mình.
- Nếu bệnh nhân là người trẻ (dưới 25 tuổi). Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ cao về hành vi tự tử ở người trẻ điều trị với thuốc chống trầm cảm.

Nếu bệnh nhân có ý nghĩ tự làm hại mình hoặc tự tử vào bất cứ lúc nào, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc đến bệnh viện ngay.

Có thể hữu ích khi bệnh nhân nói với người thân hoặc bạn thân rằng mình đang bị bệnh trầm cảm và yêu cầu họ đọc tờ thông tin này. Bệnh nhân có thể yêu cầu họ cho mình biết nếu họ thấy bệnh trầm cảm của bệnh

nhân đang trở nên tồi tệ hơn, hoặc nếu họ lo lắng về những thay đổi trong hành vi của bệnh nhân.

*Tăng cân*

Tăng cân đã xảy ra ở bệnh nhân dùng quetiapin. Bệnh nhân và bác sĩ nên kiểm tra cân nặng thường xuyên.

*Trẻ em và thanh thiếu niên*

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

**Sử dụng cho phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú**

Nếu bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc có kế hoạch có thai, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng SaVi Quetiapine 25.

*Phụ nữ có thai*

Không dùng SaVi Quetiapine 25 cho phụ nữ có thai hoặc có kế hoạch có thai. Thông báo cho bác sĩ ngay nếu có thai trong quá trình điều trị với SaVi Quetiapine 25. Bác sĩ sẽ thay đổi liệu pháp điều trị.

Các triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh nếu mẹ sử dụng quetiapin ở ba tháng cuối của thai kỳ. Các triệu chứng gồm: Kích động, cứng cơ và/hoặc yếu cơ, run, buồn ngủ, khó thở hoặc khó khăn trong việc ăn uống. Thông báo cho bác sĩ khi trẻ có bất kỳ triệu chứng nào kể trên.

*Phụ nữ cho con bú*

Không dùng SaVi Quetiapine 25 cho phụ nữ cho con bú.

**Tác động của thuốc khi lái xe, vận hành máy móc**

Vì quetiapin có thể gây buồn ngủ nên bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

**KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ**

- Cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ bất kỳ tác dụng phụ nào xảy ra trong khi dùng thuốc, kể cả những tác dụng phụ không được liệt kê trong mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.
- Bệnh nhân sử dụng thuốc khác khi đang điều trị với SaVi Quetiapine 25.
- Phụ nữ mang thai hay có kế hoạch mang thai.
- Phụ nữ cho con bú.
- Bệnh nhân suy gan.
- Người cao tuổi.

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ*

**HẠN DÙNG CỦA THUỐC**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

**Sản xuất tại:**



TRẠCH NIỆM TRẦN VĂN

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI  
(SaVipharm J.S.C)**

Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-144

Fax: (84.28) 37700145

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

## **B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC BỆNH YẾU**

### **DƯỢC LỰC HỌC**

Mã ATC: N05A H04

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Quetiapin có hoạt tính qua các thử nghiệm về tác động chống loạn thần, như thử nghiệm né tránh có điều kiện (*Conditioned avoidance*).

Quetiapin cũng làm đảo ngược tác động của các chất đồng vận với dopamin, đánh giá qua hành vi hay điện sinh lý và làm tăng nồng độ chất chuyển hóa dopamin, chỉ số về hóa thần kinh của sự ức chế thụ thể dopamin D<sub>2</sub>.

Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng dự báo khả năng có triệu chứng ngoại tháp (*EPS: Extrapyramidal symptoms*), quetiapin không giống thuốc chống loạn thần điển hình và có đặc tính không điển hình.

Quetiapin không gây tác động quá mẫn với thụ thể dopamin D<sub>2</sub> khi dùng lâu dài. Quetiapin chỉ gây tác động giữ nguyên thể (*Catalepsy*) yếu ở các liều ức chế thụ thể dopamin D<sub>2</sub>. Quetiapin chứng tỏ tính chọn lọc trên vùng rìa não qua tác động ức chế khử cực của các nơron chứa dopamin ở vùng rìa não giữa nhưng không tác động trên các nơron thể vân đen (*Nigrostriatal*) sau khi dùng lâu dài. Ngay sau khi dùng thuốc và về lâu dài, quetiapin có thể gây loạn trương lực cơ rất nhỏ trên loài khỉ Cebus nhạy cảm với *haloperidol* hoặc không.

#### **Cơ chế tác dụng**

Quetiapin là thuốc chống loạn thần không điển hình. Quetiapin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương người, norquetiapin có tác động trên nhiều loại thụ thể dẫn truyền thần kinh. Quetiapin và norquetiapin có ái lực với thụ thể serotonin (5HT<sub>2</sub>) ở não và với thụ thể dopamin D<sub>1</sub> và D<sub>2</sub>. Chính tính chọn lọc với thụ thể serotonin (5HT<sub>2</sub>) ở não cao hơn với thụ thể dopamin D<sub>2</sub> được tin là góp phần vào đặc tính chống loạn thần trên lâm sàng và ít nguy cơ tác dụng phụ trên hệ ngoại tháp của quetiapin. Ngoài ra, norquetiapin có ái lực cao với chất vận chuyển norepinephrin. Quetiapin và norquetiapin cũng có ái lực cao với thụ thể histaminergic và adrenergic alpha<sub>1</sub>, có ái lực thấp hơn với thụ thể adrenergic alpha<sub>2</sub> và serotonin 5HT<sub>1A</sub>. Quetiapin có ái lực không đáng kể với các thụ thể cholinergic muscarinic hay benzodiazepin.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### ***Người lớn***

Hoạt tính của quetiapin fumarat chủ yếu là do hợp chất gốc. Dược động học nhiều liều của quetiapin là tuyến tính trong khoảng liều lâm sàng đề xuất, và tích lũy quetiapin được dự đoán khi dùng nhiều lần. Thái trừ quetiapin chủ yếu qua chuyển hóa ở gan với nửa đời cuối trung bình khoảng 6 giờ trong khoảng liều lâm sàng đã đề xuất. Nồng độ ở trạng thái ổn định được dự kiến đạt được trong vòng 2 ngày dùng thuốc. Quetiapin

không can thiệp vào quá trình chuyển hóa của thuốc đã chuyển hóa bởi enzym cytochrom P<sub>450</sub>.

#### Trẻ em và thanh thiếu niên

Dữ liệu dược động học ở 9 trẻ em từ 10-12 tuổi và 12 thanh thiếu niên đã điều trị ổn định với 400 mg quetiapin hai lần mỗi ngày. Ở trạng thái ổn định, nồng độ huyết tương quetiapin ở trẻ em và thanh thiếu niên (10-17 tuổi) tương tự ở người lớn, mặc dù C<sub>max</sub> ở trẻ em cao hơn người lớn. AUC (Area Under the Curve) và C<sub>max</sub> của chất chuyển hóa có hoạt tính norquetiapin cao hơn khoảng 62% và 49% tương ứng ở trẻ em, 28% và 14% tương ứng ở thanh thiếu niên (13-17 tuổi) so với người lớn.

#### Hấp thu

Quetiapin fumarat được hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh huyết tương sau 1,5 giờ.

Sinh khả dụng của quetiapin bị ảnh hưởng nhẹ khi uống cùng với thực phẩm, theo đó giá trị C<sub>max</sub> và AUC tăng 25% và 15%, tương ứng.

#### Phân bố

Quetiapin được phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố đạt 10 ± 4 lít/kg. Có 83% thuốc liên kết với protein huyết tương ở nồng độ điều trị. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy, quetiapin không ảnh hưởng đến các liên kết của warfarin hoặc diazepam với albumin huyết thanh người. Ngược lại, warfarin hay diazepam cũng không làm thay đổi các liên kết của quetiapin.

#### Chuyển hóa và thải trừ

Sau khi uống liều duy nhất có gắn phóng xạ <sup>14</sup>C-quetiapin, đã có ít hơn 1% liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi, cho thấy quetiapin được chuyển hóa rất mạnh. Có khoảng 73% và 20% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu và phân, tương ứng.

Quetiapin được chuyển hóa ở gan. Các con đường chuyển hóa chính là sulfoxid hóa với chất chuyển hóa sulfoxid và quá trình oxy hóa các chất chuyển hóa acid mệ; cả hai chất chuyển hóa này không có hoạt tính.

Trong các nghiên cứu *in vitro* sử dụng microsom gan người cho thấy CYP3A4 đã tham gia chủ yếu vào quá trình chuyển hóa của quetiapin qua trung gian cytochrom P<sub>450</sub> và chất chuyển hóa norquetiapin có hoạt tính chủ yếu được hình thành và thải trừ qua CYP3A4.

#### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tâm thần phân liệt.
- Điều trị bệnh rối loạn lưỡng cực bao gồm:
  - + Điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực.
  - + Điều trị trầm cảm liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực.
  - + Phòng tái phát các cơn hưng cảm hay trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực đáp ứng điều trị với quetiapin.

#### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

##### Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

#### Liều lượng

Liều lượng thuốc sử dụng được tính theo quetiapin.

Mỗi 28,79 mg quetiapin fumarat tương đương với 25 mg quetiapin.

#### Người lớn

##### Điều trị tâm thần phân liệt:

Quetiapin nên uống 2 lần/ngày. Tổng liều một ngày trong 4 ngày điều trị đầu tiên lần lượt là 50 mg (ngày 1), 100 mg (ngày 2), 200 mg (ngày 3), 300 mg (ngày 4). Từ ngày thứ 4 trở đi, liều dùng nên được điều chỉnh đến liều có hiệu quả, thường từ 300 - 450 mg/ngày. Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể điều chỉnh trong khoảng 150 - 750 mg/ngày.

##### Điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực:

Quetiapin nên uống 2 lần/ngày. Tổng liều một ngày trong 4 ngày điều trị đầu tiên lần lượt là 50 mg (ngày 1), 100 mg (ngày 2), 200 mg (ngày 3), 300 mg (ngày 4). Tăng dần liều, đạt 800 mg/ngày ở ngày thứ 6, không nên tăng quá 200 mg/ngày. Tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể điều chỉnh trong khoảng 200 - 800 mg/ngày. Liều hiệu quả thường trong khoảng 400 - 800 mg/ngày.

##### Điều trị trầm cảm liên quan đến bệnh rối loạn lưỡng cực:

Quetiapin nên uống 1 lần/ngày trước khi đi ngủ. Tổng liều một ngày trong 4 ngày điều trị đầu tiên lần lượt là 50 mg (ngày 1), 100 mg (ngày 2), 200 mg (ngày 3), 300 mg (ngày 4). Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 300 mg. Liều lớn hơn 300 mg nên được bắt đầu bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lưỡng cực. Trong từng trường hợp, các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng có thể giảm liều xuống 200 mg.

##### Phòng tái phát các cơn hưng cảm hay trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực:

Để phòng tái phát các cơn hưng cảm, trầm cảm hay hỗn hợp trong rối loạn lưỡng cực, bệnh nhân đã đáp ứng điều trị với quetiapin trong điều trị rối loạn lưỡng cực cấp tính nên tiếp tục điều trị với liều tương tự. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, trong khoảng 300 - 800 mg/ngày, 2 lần/ngày. Liều hiệu quả nhất được sử dụng để điều trị duy trì.

#### Người cao tuổi

Giống như các thuốc chống loạn thần khác, nên thận trọng khi sử dụng quetiapin ở người cao tuổi, đặc biệt trong giai đoạn bắt đầu sử dụng thuốc. Tần suất điều chỉnh liều có thể cần phải giảm và liều điều trị hàng ngày thấp hơn so với người trẻ tuổi, tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Độ thanh thải của quetiapin ở người cao tuổi giảm 30 - 50% so với người trẻ tuổi.

Hiệu quả và an toàn của quetiapin chưa được đánh giá ở bệnh nhân trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực trên 65 tuổi.

#### **Trẻ em và thanh thiếu niên**

Quetiapin không được khuyến cáo dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

#### **Suy thận**

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận.

#### **Suy gan**

Quetiapin chuyển hóa ở gan. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân suy gan, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị. Bệnh nhân suy gan nên bắt đầu điều trị với liều 25 mg/ngày. Liều nên được tăng hàng ngày khoảng 25 – 50 mg/ngày cho đến khi đạt liều hiệu quả, tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với quetiapin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định phối hợp với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 như thuốc ức chế protease kháng HIV, thuốc kháng nấm nhóm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon.

### **CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc**

##### **Trẻ em**

Quetiapin không được khuyến cáo dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu của thuốc trong nhóm tuổi này. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, một số tác dụng phụ có tần suất xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên cao hơn ở người lớn (tăng thèm ăn, prolactin huyết thanh cao, nôn, viêm mũi, ngất) hoặc có thể có những tác động khác nhau ở trẻ em và thanh thiếu niên (triệu chứng ngoại tháp, dễ bị kích thích) và tăng huyết áp. Ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp cũng đã quan sát thấy.

Hơn nữa, tính an toàn trong điều trị lâu dài với quetiapin về tăng trưởng chưa được nghiên cứu quá 26 tuần.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên điều trị bệnh tâm thần phân liệt, hưng cảm lưỡng cực và trầm cảm lưỡng cực, kết quả nghiên cứu cho thấy các triệu chứng ngoại tháp gia tăng ở nhóm bệnh nhân điều trị với quetiapin so với nhóm dùng placebo.

##### **Tự tử/có ý định tự tử**

Trầm cảm liên quan đến tăng nguy cơ có ý định tự tử, tự hủy hoại và tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này kéo dài đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể. Do sự cải thiện bệnh có thể chưa xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị hoặc lâu hơn nên bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi bệnh được cải thiện đáng kể. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy, nguy cơ tự tử có thể tăng trong giai đoạn đầu của quá trình hồi phục bệnh.

Ngoài ra, bác sĩ nên xem xét nguy cơ tiềm ẩn có ý định tự tử khi ngưng điều trị đột ngột với quetiapin.

Bệnh nhân có tiền sử tự tử, hoặc có ý nghĩ tự tử trước khi điều trị có thể có nguy cơ tự tử và có ý nghĩ tự tử cao và cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị. Nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy ở nhóm điều trị với thuốc chống trầm cảm có sự tăng nguy cơ tự tử ở bệnh nhân dưới 25 tuổi so với nhóm dùng placebo.

Giám sát bệnh nhân, đặc biệt là những người có nguy cơ tự tử cao, nên được thực hiện cùng với quá trình điều trị bằng thuốc đặc biệt là trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị và khi thay đổi liều lượng. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được cảnh báo về sự cần thiết theo dõi những tình trạng xấu đi, hành vi tự tử hoặc những thay đổi bất thường trong suy nghĩ và hành vi. Tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu những triệu chứng trên xuất hiện.

Các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trầm cảm có liên quan đến rối loạn lưỡng cực cho thấy nguy cơ tự tử ở bệnh nhân dưới 25 tuổi đã được điều trị với quetiapin tăng so với những người điều trị với placebo (tương ứng 3,0% so với 0%).

##### **Chuyển hóa**

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự chuyển hóa thay đổi theo hướng xấu đi, bao gồm thay đổi về trọng lượng, glucose huyết và lipid. Các thông số chuyển hóa của bệnh nhân nên được đánh giá ở thời điểm bắt đầu điều trị và các thông số nên được kiểm soát thường xuyên trong quá trình điều trị. Các thông số này nên được theo dõi như một dấu hiệu lâm sàng.

##### **Triệu chứng ngoại tháp**

Các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược ở bệnh nhân người lớn cho thấy quetiapin có liên quan đến sự tăng tỷ lệ mắc các triệu chứng ngoại tháp so với nhóm dùng giả dược ở bệnh nhân điều trị cho giai đoạn trầm cảm nặng trong bệnh rối loạn lưỡng cực.

Sử dụng quetiapin làm xuất hiện tình trạng bồn chồn bất an (*Akathisia*), được đặc trưng bởi sự bồn chồn, bất an chủ quan và phải di chuyển thường xuyên không thể ngồi hoặc đứng yên. Điều này có thể xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Ở bệnh nhân xuất hiện triệu chứng này, tăng liều có thể gây hại.

##### **Rối loạn vận động muộn**

Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn nên xem xét giảm liều hay ngưng quetiapin. Các triệu chứng của rối loạn vận động muộn có thể trầm trọng hoặc xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

##### **Buồn ngủ và chóng mặt**

Giống như các thuốc an thần, điều trị với quetiapin có thể gây buồn ngủ và các triệu chứng liên quan. Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị bệnh nhân trầm cảm lưỡng cực, khởi phát thường trong vòng ba ngày điều trị đầu tiên và mức độ chủ yếu từ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân buồn ngủ cường độ nặng phải tái khám thường

xuyên hơn, tối thiểu 2 tuần kể từ khi bắt đầu buồn ngủ hoặc cho đến khi triệu chứng cải thiện. Bệnh nhân buồn ngủ cường độ nặng có thể phải ngừng điều trị.

#### **Hạ huyết áp tư thế**

Quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng và chóng mặt. Hạ huyết áp tư thế thường khởi phát ở liều khởi đầu và giai đoạn điều chỉnh liều. Điều này có thể làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn (ngã), đặc biệt ở những người cao tuổi. Do đó, bệnh nhân nên thận trọng cho đến khi quen thuộc với những tác dụng phụ của thuốc.

Thận trọng khi sử dụng quetiapin ở bệnh nhân có bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, hoặc các tình trạng bệnh lý khác có thể gây hạ huyết áp. Nếu hạ huyết áp thể đứng xảy ra thì nên xem xét giảm liều hoặc tăng liều từ từ, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch.

#### **Hội chứng ngưng thở khi ngủ**

Hội chứng ngưng thở khi ngủ đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng quetiapin. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc chống trầm cảm và người có tiền sử hoặc có nguy cơ ngưng thở khi ngủ, như những người thừa cân/béo phì hoặc nam giới, quetiapin nên được sử dụng một cách thận trọng.

#### **Động kinh**

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng, không có sự khác biệt về tỷ lệ co giật ở bệnh nhân điều trị với quetiapin hoặc giả dược. Không có dữ liệu về tỷ lệ co giật ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật. Giống như thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi sử dụng quetiapin điều trị bệnh nhân có tiền sử co giật.

#### **Hội chứng ác tính do thuốc an thần**

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh có liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc chống loạn thần, kể cả quetiapin. 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 quetiapin và điều trị thích hợp.

#### **Giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt**

Giảm bạch cầu trung tính nặng ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) hiếm khi được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng về quetiapin. Hầu hết các trường hợp giảm bạch cầu trung tính nặng xảy ra trong 2 tháng đầu điều trị với quetiapin. Không có mối liên hệ rõ rệt với liều dùng. Các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra giảm bạch cầu trung tính bao gồm lượng bạch cầu thấp trước đó và tiền sử giảm bạch cầu trung tính do dùng thuốc. Tuy nhiên, một số trường hợp xảy ra ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ. Nên ngưng dùng quetiapin ở bệnh nhân có bạch cầu trung tính  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Nên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng và lượng bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân này (cho đến khi lượng bạch cầu trung tính vượt quá  $1,5 \times 10^9/l$ ).

Giảm bạch cầu trung tính cần được xem xét ở những bệnh nhân nhiễm trùng hoặc sốt, đặc biệt trong trường

hợp không có các yếu tố nguyên nhân rõ ràng, và phải được theo dõi về mặt lâm sàng.

Bệnh nhân cần được tư vấn để báo ngay khi xuất hiện các dấu hiệu/triệu chứng liên quan đến mất bạch cầu hạt hoặc nhiễm trùng (ví dụ sốt, suy nhược, thờ ơ, hoặc đau họng) bất cứ lúc nào trong khi điều trị với quetiapin.

#### **Tác dụng kháng acetylcholin**

Norquetiapin, một chất chuyển hóa có hoạt tính của quetiapin, có ái lực trung bình đến mạnh với nhiều kiểu thụ thể muscarinic. Điều này góp phần phân tác dụng kháng acetylcholin khi quetiapin được sử dụng ở liều khuyến cáo, khi sử dụng đồng thời với các thuốc khác có tác dụng kháng acetylcholin, và trong trường hợp quá liều. Sử dụng quetiapin thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc có tính kháng acetylcholin (*Muscarinic*). Quetiapin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có chẩn đoán hiện tại hoặc tiền sử bí tiểu, phì đại tuyến tiền liệt có ý nghĩa lâm sàng, tắc ruột hoặc các bệnh lý liên quan, tăng nhãn áp hoặc tăng nhãn áp góc đóng.

#### **Tương tác thuốc**

Sử dụng đồng thời quetiapin với thuốc cảm ứng enzym gan mạnh như carbamazepin hay phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của quetiapin. Điều này có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của quetiapin. Những bệnh nhân đang uống thuốc cảm ứng enzym gan, chỉ bắt đầu điều trị với quetiapin khi lợi ích điều trị của quetiapin cao hơn nguy cơ ngưng thuốc cảm ứng enzym gan. Điều quan trọng là bất kỳ sự thay đổi thuốc cảm ứng enzym gan nào cũng nên thay đổi từ từ, nếu cần thiết có thể thay thế bằng các thuốc không cảm ứng enzym gan (như natri valproat).

#### **Cân nặng**

Tăng cân đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với quetiapin và cần được theo dõi và theo dõi lâm sàng như theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần.

#### **Tăng đường huyết**

Tăng đường huyết và/hoặc xuất hiện tăng đường huyết hoặc tăng đường huyết cấp tính đôi khi kết hợp với nhiễm acid ceton hoặc hôn mê hiếm khi xảy ra, kể cả trường hợp từ vong. Trong một số trường hợp, tăng cân trước đó đã được báo cáo, đây có thể là một yếu tố nguyên nhân. Nên theo dõi lâm sàng theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân sử dụng bất cứ thuốc chống loạn thần nào bao gồm cả quetiapin nên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và mệt nhiều), và bệnh nhân đái tháo đường hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường nên theo dõi đường huyết thường xuyên. Nên theo dõi cân nặng thường xuyên.

#### **Lipid**

Tăng triglycerid, LDL (*Low Density Lipoprotein*) và cholesterol toàn phần, và giảm HDL (*High Density Lipoprotein*) cholesterol đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin. Thay đổi lipid nên được theo dõi lâm sàng.

526  
TY  
AN  
HA  
JC



### **Kéo dài khoảng QT**

Trong các nghiên cứu lâm sàng và sử dụng kiểm soát thống kê SPC (*Statistical process control*), quetiapin không có tác dụng phụ kéo dài khoảng QT. Trong quá trình sử dụng thuốc, đã có báo cáo quetiapin kéo dài khoảng QT ở liều điều trị và trong trường hợp quá liều. Giống như các thuốc chống loạn thần khác, sử dụng thận trọng quetiapin ở những bệnh nhân bệnh tim mạch hoặc tiền sử gia đình có kéo dài khoảng QT. Ngoài ra, cần thận trọng khi sử dụng quetiapin đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc thuốc an thần, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân có hội chứng kéo dài khoảng QT bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali huyết hoặc hạ magesi huyết.

### **Bệnh cơ tim và viêm cơ tim**

Bệnh cơ tim và viêm cơ tim đã được báo cáo. Tuy nhiên, mối liên hệ nhân quả với quetiapin chưa được nghiên cứu. Điều trị với quetiapin nên được xem xét lại ở bệnh nhân nghi ngờ bệnh cơ tim hoặc viêm cơ tim

### **Ngưng sử dụng thuốc**

Triệu chứng cai thuốc cấp tính như mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, nôn, chóng mặt và khó chịu đã được mô tả sau khi ngừng đột ngột quetiapin. Nên ngừng sử dụng quetiapin dần dần trong khoảng thời gian ít nhất 1-2 tuần.

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

Quetiapin không được chỉ định để điều trị bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần.

Các thử nghiệm đối chứng giả được ngẫu nhiên trên bệnh nhân mất trí nhớ với một số thuốc chống loạn thần không điển hình cho thấy nguy cơ các tác dụng phụ biến chứng mạch máu não tăng 3 lần. Cơ chế làm tăng nguy cơ này chưa biết. Sự tăng nguy cơ này không được loại trừ ở các thuốc chống loạn thần khác hoặc nhóm đối tượng bệnh nhân khác. Nên thận trọng khi sử dụng quetiapin ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đột quỵ.

Một nghiên cứu trên các thuốc chống loạn thần không điển hình cho thấy các bệnh nhân cao tuổi bị sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần có nguy cơ tử vong tăng so với nhóm dùng giả dược. Trong hai nghiên cứu đối chứng giả dược 10 tuần với quetiapin, có cùng nhóm bệnh nhân (n = 710; tuổi: 56-99 tuổi, trung bình 83 tuổi), tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân điều trị với quetiapin là 5,5% so với 3,2% ở nhóm dùng giả dược.

### **Khó nuốt**

Khó nuốt đã được báo cáo với quetiapin. Sử dụng thận trọng quetiapin ở bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi do hít phải.

### **Táo bón và tắc ruột**

Táo bón là một yếu tố nguy cơ gây tắc ruột. Táo bón và tắc ruột đã được báo cáo với quetiapin, bao gồm các báo cáo tử vong ở những bệnh nhân có nguy cơ tắc ruột cao, những người sử dụng đồng thời nhiều thuốc làm giảm nhu động ruột và/hoặc có thể không báo cáo các

triệu chứng táo bón. Bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ruột/tắc ruột phải được theo dõi chặt chẽ và chăm sóc y tế đặc biệt.

### **Huyết khối tĩnh mạch**

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE: *Venous Thromboembolism*) đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường xuất hiện các yếu tố nguy cơ VTE nên tất cả các yếu tố nguy cơ VTE cần được xác định trước và trong khi điều trị với quetiapin và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

### **Viêm tụy**

Viêm tụy được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình sử dụng thuốc.

### **Lạm dụng và nghiện**

Các trường hợp lạm dụng và nghiện thuốc đã được báo cáo. Thận trọng khi kê toa quetiapin cho bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc nghiện thuốc.

### **Phối hợp thuốc**

Dữ liệu về việc phối hợp quetiapin với divalproex hoặc lithi điều trị các cơn hưng cảm cấp tính đến nặng còn hạn chế. Tuy nhiên, liệu pháp phối hợp này có hiệu quả. Hiệu quả điều trị xuất hiện ở tuần thứ 3.

### **Lactose**

Sản phẩm có chứa tá dược lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

### **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú**

#### **Thời kỳ mang thai**

##### **Ba tháng đầu**

Dựa vào kết quả của một số cáo riêng lẻ và một số nghiên cứu quan sát, quetiapin không làm tăng nguy cơ dị tật thai nhi. Tuy nhiên, các dữ liệu còn hạn chế nên chưa thể đưa ra một kết luận chính xác. Vì vậy quetiapin chỉ dùng cho phụ nữ có thai khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ tiềm ẩn.

##### **Ba tháng cuối thai kỳ**

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm quetiapin) trong ba tháng cuối thai kỳ có nguy cơ có tác dụng phụ ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc sau khi sinh. Đã có báo cáo tác dụng phụ kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó phải theo dõi trẻ sơ sinh chặt chẽ.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Tới nay, thông tin về việc quetiapin bài tiết vào sữa người còn hạn chế. Dựa trên các thông tin được công bố, quetiapin không bài tiết vào sữa mẹ ở liều điều trị. Tuy nhiên, do thiếu thông tin nên quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị với quetiapin phụ thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **Tác động của thuốc khi lái xe, vận hành máy móc**

Vì quetiapin có thể gây buồn ngủ, bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

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

Quetiapin tác động chính 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.

Nên thận trọng khi sử dụng quetiapin cho bệnh nhân đang điều trị với các thuốc kháng acetylcholin (*Mucarinic*).

Quetiapin chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym cytochrom P450 (CYP) 3A4, hệ enzym cytochrom P450. Trong một nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đồng thời quetiapin (liều 25 mg) với ketoconazol, một thuốc ức chế CYP3A4, làm tăng 5-8 lần diện tích dưới đường cong của quetiapin (*AUC: Area Under The Curve*). Trên cơ sở này, chống chỉ định dùng đồng thời quetiapin với các thuốc ức chế CYP3A4. Nước ép bưởi chùm cũng không được khuyến cáo dùng trong quá trình điều trị với quetiapin.

Trong một thử nghiệm dùng đa thuốc để đánh giá dược động học của quetiapin trước và trong quá trình điều trị với carbamazepin (một thuốc cảm ứng enzym gan), kết quả cho thấy dùng đồng thời với carbamazepin làm tăng đáng kể độ thanh thải của quetiapin. Tăng độ thanh thải làm giảm sự tiếp xúc quetiapin (được đo bằng *AUC*) trung bình 13% so với dùng quetiapin đơn độc, trong một số trường hợp tác động này lớn hơn. Tương tác này có thể làm giảm nồng độ huyết tương của quetiapin dẫn đến có thể làm giảm hiệu quả điều trị của quetiapin. Dùng đồng thời quetiapin với phenytoin (một thuốc cảm ứng enzym khác) làm tăng độ thanh thải của quetiapin khoảng 450%. Những bệnh nhân đang uống thuốc cảm ứng enzym gan, chỉ bắt đầu điều trị với quetiapin khi lợi ích điều trị của quetiapin cao hơn nguy cơ ngưng thuốc cảm ứng enzym gan. Điều quan trọng là bất kỳ sự thay đổi thuốc cảm ứng enzym gan nào cũng nên thay đổi từ từ, nếu cần thiết có thể thay thế bằng các thuốc không cảm ứng enzym gan (như natri valproat).

Dược động học của quetiapin không thay đổi đáng kể khi phối hợp với các thuốc chống trầm cảm imipramin (chất ức chế CYP2D6) hoặc fluoxetin (chất ức chế CYP3A4 và CYP2D6).

Dược động học của quetiapin không thay đổi đáng kể khi phối hợp với thuốc chống loạn thần risperidon hoặc haloperidol. Tuy nhiên, phối hợp quetiapin và thioridazin làm tăng độ thanh thải của quetiapin khoảng 70%.

Dược động học của quetiapin không thay đổi khi phối hợp với cimetidin.

Dược động học của lithi không thay đổi khi dùng phối hợp với quetiapin.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên 6 tuần, lithi và quetiapin phóng thích kéo dài placebo và quetiapin phóng thích kéo dài ở bệnh nhân trưởng thành với cơn hưng cảm cấp tính, kết quả cho thấy tỉ lệ triệu chứng

ngoại tháp, buồn ngủ và tăng cân quan sát thấy ở nhóm lithi và quetiapin phóng thích kéo dài cao hơn nhóm dùng placebo.

Dược động học của natri valproat và quetiapin về mặt lâm sàng không thay đổi đáng kể khi dùng phối hợp. Một nghiên cứu hồi cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên điều trị với valproat, quetiapin hoặc cả hai, nghiên cứu cho thấy một tỉ lệ cao của sự giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính ở nhóm dùng phối hợp so với nhóm đơn trị liệu.

Tương tác của quetiapin với các thuốc tim mạch thường sử dụng chưa được nghiên cứu.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời quetiapin với các thuốc gây mất cân bằng các chất điện giải và tăng khoảng QT.

Xét nghiệm miễn dịch methadon và thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể cho kết quả dương tính giả ở bệnh nhân đang điều trị với quetiapin.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng, suy nhược nhẹ, táo bón, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thể đứng, và khó tiêu. Ngất, hội chứng ác tính do thuốc an thần, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và phù ngoại biên có thể xảy ra.

*Rất thường gặp, ADR ≥ 10/100*

Rối loạn chức năng hệ thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt<sup>(1,5)</sup>, buồn ngủ<sup>(2)</sup>.

*Thường gặp, ADR > 1/100*

- Rối loạn chức năng hệ thần kinh: Ngất<sup>(1,5)</sup>.
- Rối loạn chức năng hệ hô hấp, ngực và trung thất: Viêm mũi.
- Rối loạn chức năng hệ máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu.
- Rối loạn chức năng tim: Nhịp tim nhanh<sup>(1,5)</sup>.
- Rối loạn chức năng mạch máu: Hạ huyết áp thể đứng<sup>(1,5)</sup>.
- Rối loạn chức năng hệ tiêu hóa: Khô miệng, táo bón, khó tiêu.
- Tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân: Suy nhược nhẹ, phù ngoại biên.
- Cận lâm sàng: tăng cân<sup>(3)</sup>, tăng transaminase huyết thanh (*ALT: Alanin Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase*)<sup>(4)</sup>.
- Giảm bạch cầu trung tính<sup>(7)</sup>.
- Đường huyết tăng đến mức bệnh lý<sup>(8)</sup>.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

- Rối loạn chức năng hệ máu và bạch huyết: Tăng bạch cầu đa nhân ái toan.
- Rối loạn chức năng hệ miễn dịch: Quá mẫn.
- Cận lâm sàng: Tăng gamma-GT<sup>(4)</sup>, tăng triglycerid huyết thanh tại thời điểm bất kỳ, tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là LDL-C)
- Rối loạn chức năng hệ thần kinh: Co giật<sup>(1)</sup>, hội chứng chân run.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

chống

C.T.C.P.  
H.N.H.

- Tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân: Hội chứng ác tính do thuốc an thần<sup>(1)</sup>.
- Rối loạn chức năng hệ sinh dục: Chứng cương dương.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ<sup>(6)</sup>.

**Ghi chú :**

- (1) Xem phần “Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc”.
- (2) Buồn ngủ có thể xảy ra, thường trong 2 tuần đầu và mất đi khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (3) Chủ yếu xảy ra trong các tuần bắt đầu điều trị với thuốc.
- (4) Tăng không triệu chứng transaminase huyết thanh (ALT, AST) hoặc tăng gamma-GT đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sử dụng quetiapin. Các gia tăng này thường hồi phục khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (5) Cũng như các thuốc chống loạn thần ức chế alpha<sub>1</sub>-adrenergic, quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng, kèm theo chóng mặt, nhịp tim nhanh và ngất ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều chỉnh liều.
- (6) Phản ứng phản vệ được đưa vào dựa trên các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường.
- (7) Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân có lượng bạch cầu khi bắt đầu thử nghiệm  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $< 1,5 \times 10^9/l$  là 1,72% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0,73% ở nhóm dùng giả dược. Trên các thử nghiệm lâm sàng trước khi hiệu chỉnh đề cương nghiên cứu để ngưng thuốc đối với bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính  $< 1,0 \times 10^9/l$  cần điều trị khẩn cấp, trong số bệnh nhân có lượng bạch cầu khi bắt đầu thử nghiệm  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $< 1,5 \times 10^9/l$  là 0,21% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0% ở nhóm dùng giả dược và tần suất xảy ra ít nhất 1 lần xét nghiệm lượng bạch cầu trung tính  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  là 0,75% ở nhóm bệnh nhân đang điều trị bằng quetiapin so với 0,11% ở nhóm dùng giả dược.

- (8) Glucose huyết lúc đói  $\geq 126$  mg/dl hoặc glucose huyết tại thời điểm bất kỳ  $\geq 200$  mg/dl xảy ra ít nhất trong 1 lần xét nghiệm.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Triệu chứng**

Nhìn chung, các dấu hiệu và triệu chứng ghi nhận là do tăng tác động dược lý của thuốc, như ngầy ngật và an thần, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và tác động kháng acetylcholin.

Quá liều có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT, co giật, tình trạng động kinh, tiêu cơ vân, suy hô hấp, bí tiểu, lú lẫn, mê sảng và/hoặc kích động, hôn mê và tử vong. Bệnh nhân có bệnh tim mạch nặng trước đó có thể tăng nguy cơ có các tác động do quá liều.

**Cách xử trí**

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

Căn cứ tài liệu công bố, bệnh nhân có triệu chứng hoang tưởng, kích động và hội chứng kháng acetylcholin rõ ràng có thể điều trị bằng physostigmin, 1-2 mg (theo dõi điện tâm đồ liên tục). Đây không phải là khuyến cáo điều trị chuẩn vì có tác động tiêu cực tiềm ẩn của physostigmin trên tim. Physostigmin có thể sử dụng nếu không có vấn đề về điện tâm đồ (ECG: Electrocardiogram). Không sử dụng physostigmin trong trường hợp rối loạn nhịp tim (bất kỳ mức độ nào) hoặc QRS giãn rộng.

Nghiên cứu về giảm hấp thu quetiapin trong quá liều chưa được thực hiện. Trường hợp ngộ độc nặng có thể rửa dạ dày, thực hiện trong vòng một giờ sau khi uống quá liều. Than hoạt tính có thể sử dụng để làm sự giảm hấp thu của quetiapin.

Trường hợp quá liều quetiapin, hạ huyết áp nên được điều trị bằng biện pháp thích hợp như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc thuốc cường giao cảm. Epinephrin và dopamin nên tránh dùng vì kích thích beta có thể làm hạ huyết áp trầm trọng.

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

Tp. HCM, ngày 5 tháng 10 năm 2017

**KT. TỔNG GIÁM ĐỐC**  
**PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)**



**ĐS. NGUYỄN HỮU MINH**

**TU. CỤC TRƯỞNG**  
**P. TRƯỞNG PHÒNG**  
*Nguyễn Ngọc Anh*

