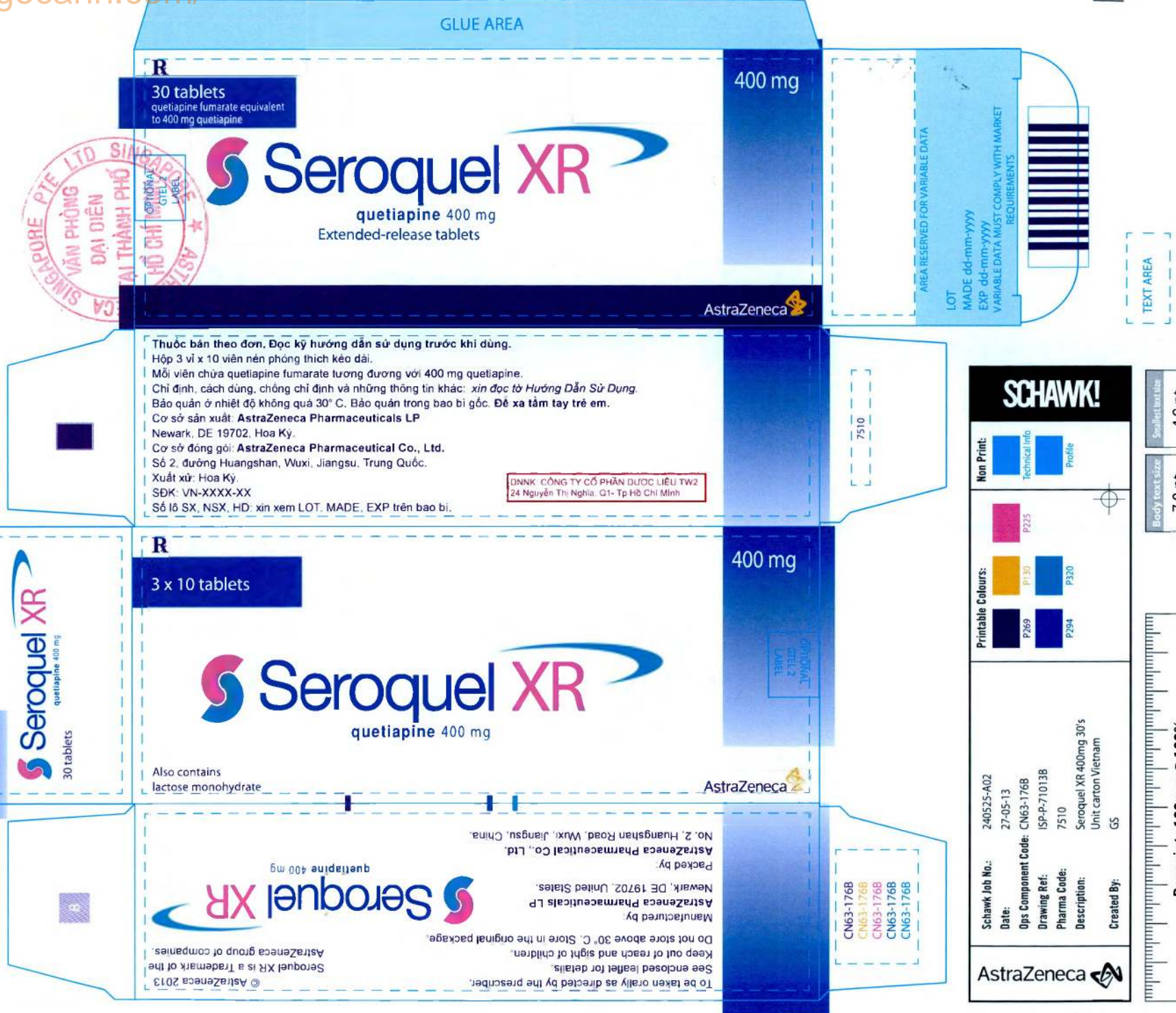


14/90

SEROQUEL XR 400 mg, 3 x 10 extended release tablets,
Carton (Scale 100%)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 26/1/...



SCHAWKI

Schawki Job No.: 240525-A02
Date: 27-05-13
Ops Component Code: CN63-176B
Drawing Ref.: ISP-P-710138
Pharma Code: 7510
Description: Seroquel XR 400mg 30's Unit carton Vietnam
Created By: GS

Printable Colours:
 P225
 P130
 P320
 P269
 P294

Non Print:
 Technical info
 Profile

AstraZeneca

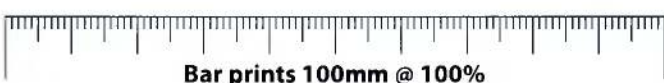
Bar prints 100mm @ 100%

Body text size: 7.0 pt
 Smallest text size: 4.9 pt

**SEROQUEL XR 400 mg, 3 x 10 extended release tablets,
Blister (Scale 100%)**



	Schawk Job No.:	240504-A03	Printable Colours: Black P294 (60%)	Non Print: Technical Info Profile	SCHAWKI
	Date:	28-05-13			
	Ops Component Code:	P893027C			
	Drawing Ref:	ISP-P-33040B			
	Pharma Code:	N/A			
	Description:	Seroquel XR 400mg Foil Vietnam			
Created By:	LG				



Body text size	Smallest text size
6.0 pt	6.0 pt

Rx

SEROQUEL XR

quetiapin fumarat

Viên nén phóng thích kéo dài

THÀNH PHẦN (ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG)

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

Tá dược: mỗi viên chứa 119 mg lactose (khan).

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

Tá dược: mỗi viên chứa 50 mg lactose (khan).

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

Tá dược: mỗi viên chứa 47 mg lactose (khan).

Mỗi viên SEROQUEL XR 400 mg chứa 400 mg quetiapin (dạng quetiapin fumarat).

Tá dược: mỗi viên chứa 15 mg lactose (khan).

Xem phần "Danh Mục Tá Dược" để biết đầy đủ các loại tá dược được sử dụng.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài.

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

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

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

400 mg: Viên màu trắng, 2 mặt lồi có dạng hình nang, được khắc chữ XR400.

CHỈ ĐỊNH TRỊ LIỆU

Seroquel XR được chỉ định trong:

- Điều trị bệnh tâm thần phân liệt, kể cả:
 - o Ngăn ngừa sự tái phát ở bệnh nhân tâm thần phân liệt ổn định đang được trị liệu duy trì bằng Seroquel XR (Xem phần "Đặc Tính Dược Lực Học").
- Điều trị rối loạn lưỡng cực, bao gồm:
 - o Các cơn hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực.
 - o Các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực.
 - o Ngăn ngừa sự tái phát rối loạn lưỡng cực ở các bệnh nhân mà các cơn trầm cảm, hưng cảm hoặc phối hợp trầm cảm và hưng cảm đã đáp ứng với trị liệu quetiapin.
- Điều trị hỗ trợ các cơn trầm cảm lớn ở bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu (MDD) chưa đáp ứng tốt với thuốc chống trầm cảm đơn trị liệu (xem phần "Đặc Tính Dược Lực Học"). Bác sĩ lâm sàng nên xem xét dữ liệu an toàn của thuốc Seroquel XR trước khi bắt đầu điều trị (xem phần "Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng")
- Điều trị rối loạn lo âu toàn thể (GAD).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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

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

Người lớn:

Điều trị tâm thần phân liệt

Liều trị liệu khởi đầu là 300 mg (ngày 1), 600 mg (ngày 2). Liều khuyến cáo hàng ngày là 600 mg. Việc tăng liều sử dụng trên 600 mg để có hiệu quả cao hơn vẫn chưa được chứng minh, mặc dù có một số bệnh nhân thể hiện sự đáp ứng tốt ở liều lên đến 800 mg/ngày. Liều dùng trên 600 mg/ngày nên được khởi đầu bởi bác sĩ chuyên khoa. Nên điều chỉnh liều trong khoảng liều có hiệu quả từ 400 mg đến 800 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Không cần chỉnh liều khi điều trị duy trì đối với bệnh tâm thần phân liệt.

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

Liều trị liệu khởi đầu là 300 mg cho ngày 1; 600 mg cho ngày 2 và sau ngày 2 có thể sử dụng liều lên đến 800 mg. Nên điều chỉnh liều trong khoảng liều có hiệu quả từ 400 mg đến 800 mg /ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Điều trị các cơn trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực

Nên uống Seroquel XR 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. 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 có quan ngại về dung nạp thuốc. Sử dụng thuốc trong điều trị các cơn trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực nên được khởi đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lưỡng cực.

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

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

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

Điều trị rối loạn lo âu toàn thể

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

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

Chuyển từ Seroquel dạng viên nén phóng thích nhanh:

Để thuận tiện, bệnh nhân đang điều trị bằng Seroquel dạng viên nén phóng thích nhanh (Seroquel IR, biệt dược Seroquel®) uống liều nhiều lần trong ngày có thể chuyển sang sử dụng Seroquel XR liều một lần duy nhất trong ngày với tổng liều mỗi ngày tương đương. Để đảm bảo duy trì được đáp ứng lâm sàng, có thể cần phải chỉnh liều thích hợp.

Người cao tuổi:

Cũng như các thuốc chống loạn thần và thuốc chống trầm cảm khác, cần thận trọng khi sử dụng Seroquel XR ở người cao tuổi, đặc biệt trong giai đoạn khởi đầu điều trị. Tốc độ điều chỉnh liều Seroquel XR có thể cần phải chậm hơn và tổng liều điều trị mỗi ngày thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Độ thanh thải trung bình quetiapin trong huyết tương giảm 30-50% ở bệnh nhân cao tuổi

so với ở bệnh nhân trẻ tuổi. Nên khởi đầu với liều 50 mg/ngày cho bệnh nhân cao tuổi. Có thể tăng liều từng nấc 50 mg/ngày cho đến khi đạt liều có hiệu quả tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

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

Ở bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn lo âu toàn thể, nên khởi đầu với liều 50 mg cho ngày 1-3, tăng lên đến 100 mg từ ngày 4 và 150 mg từ ngày 8. Có thể điều chỉnh liều tiếp theo trong khoảng liều khuyến cáo từ 50 mg đến 150 mg tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân.

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

Trẻ em và trẻ vị thành niên:

Không khuyến cáo sử dụng Seroquel XR cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng thuốc cho nhóm bệnh nhân ở độ tuổi này. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng của Seroquel có đối chứng với giả dược được trình bày trong phần "*Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng*", "*Tác Dụng Không Mong Muốn*", "*Đặc Tính Dược Lực Học*" và "*Đặc Tính Dược Động Học*".

Suy thận:

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



Suy gan:

Quetiapin được chuyển hóa chính ở gan. Do đó, nên sử dụng thận trọng Seroquel XR ở bệnh nhân suy gan, đặc biệt khi khởi đầu trị liệu.

Bệnh nhân suy gan nên được khởi đầu với liều 50 mg/ngày. Có thể tăng liều từng nấc 50 mg/ngày đến liều hiệu quả tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Chống chỉ định sử dụng phối hợp với thuốc ức chế cytochrom P450 3A4, như thuốc ức chế HIV-protease, thuốc kháng nấm nhóm azol, erythromycin, clarithromycin và nefazodon (Xem thêm phần "*Tương Tác Với Các Thuốc Khác và Các Dạng Tương Tác Khác*").

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Vì Seroquel XR được chỉ định trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực và điều trị hỗ trợ các cơn trầm cảm lớn ở bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu (MDD), rối loạn lo âu toàn thể (GAD), dữ liệu an toàn nên được xem xét tùy theo chẩn đoán trên từng bệnh nhân và liều đang sử dụng.

Hiệu quả và tính an toàn dài hạn ở bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu chưa được đánh giá trong điều trị hỗ trợ, tuy nhiên hiệu quả và tính an toàn dài hạn đã được đánh giá trên bệnh nhân người lớn trong đơn trị liệu (Xem phần "*Đặc Tính Dược Lực Học*").

Trẻ em và trẻ vị thành niên (10 - 17 tuổi):

Không khuyến cáo sử dụng quetiapin cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân ở độ tuổi này. Các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin cho thấy ngoài các dữ liệu an toàn đối với người lớn đã được xác định (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"), một số các biến cố ngoại ý xảy ra ở trẻ em và trẻ vị thành niên với tần suất cao hơn so với ở người lớn (tăng cảm giác thèm ăn, tăng nồng độ prolactin huyết thanh và các triệu chứng ngoại tháp) và xác định một biến cố ngoại ý mới (tăng huyết áp) chưa ghi nhận qua các thử nghiệm trên người lớn trước đây. Các thay đổi về xét nghiệm chức năng tuyến giáp cũng được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên.

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

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

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

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

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

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

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

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

Triệu chứng ngoại tháp:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, quetiapin liên quan đến sự tăng tần suất các triệu chứng ngoại tháp (EPS) so với giả dược ở bệnh nhân người lớn điều trị cơn trầm cảm lớn trong rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*" và "*Đặc Tính Dược Lực Học*").

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

Rối loạn vận động muộn (tardive dyskinesia):

Rối loạn vận động muộn là một hội chứng các vận động rối loạn, không chủ ý và có thể không hồi phục có thể xảy ra ở các bệnh nhân điều trị với các thuốc chống loạn thần, kể cả quetiapin. Khi có bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng rối loạn vận động tự ý muộn nào, nên cân nhắc việc giảm liều hay ngưng thuốc Seroquel XR. Các triệu chứng rối loạn vận động muộn có thể gia tăng hoặc xấu đi sau khi ngưng trị liệu (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*").

Buồn ngủ và chóng mặt:

Điều trị với quetiapin có thể gây buồn ngủ và các triệu chứng liên quan, như ngầy ngật (xem "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"). Trong các nghiên cứu lâm sàng về điều trị bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu, buồn ngủ thường xuất hiện trong 3 ngày đầu điều trị và chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực và bệnh

nhân có các cơn trầm cảm lớn trong rối loạn trầm cảm chủ yếu bị buồn ngủ trầm trọng có thể cần tái khám thường xuyên hơn, tối thiểu trong vòng hai tuần kể từ khi có triệu chứng buồn ngủ hoặc cho đến khi triệu chứng này được cải thiện và có thể cần cân nhắc việc ngưng điều trị.

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

Trên tim mạch:

Seroquel XR nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não hay những tình trạng có thể dẫn đến hạ huyết áp. Quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng, đặc biệt trong giai đoạn chỉnh liều ban đầu và vì thế cần giảm liều hoặc chỉnh liều từ từ nếu có tình trạng này xảy ra. Có thể xem xét chế độ chỉnh liều chậm hơn cho bệnh nhân đang bị bệnh tim mạch.

Co giật:

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

Hội chứng ác tính do thuốc an thần:

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

Giảm bạch cầu trung tính trầm trọng:

Giảm bạch cầu trung tính trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính $<0,5 \times 10^9/L$) hiếm khi được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng về quetiapin. Hầu hết các trường hợp giảm bạch cầu trung tính trầm trọng xảy ra trong vài tháng đầu điều trị với quetiapin. Không có mối liên hệ rõ rệt với liều dùng. Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy tình trạng giảm bạch cầu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính được giải quyết sau khi ngưng trị liệu với quetiapin. Các yếu tố nguy cơ có thể gây ra giảm bạch cầu trung tính bao gồm: lượng bạch cầu thấp trước đó và tiền sử giảm bạch cầu trung tính do thuốc. Nên ngưng chỉ định quetiapin ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính $<1,0 \times 10^9/L$. Nên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng và lượng bạch cầu trung tính ở các bệnh nhân này (cho đến khi lượng bạch cầu trung tính vượt quá $1,5 \times 10^9/L$) (xem phần "*Đặc Tính Dược Lực Học*").

Tương tác thuốc:

Xem thêm phần "*Tương Tác Với Các Thuốc Khác Và Các Dạng Tương Tác Khác*".

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

Cân nặng:

Tăng cân đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với quetiapin, và nên được theo dõi và kiểm soát lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*" và "*Đặc Tính Dược Lực Học*").

Tăng glucose huyết:

Đã ghi nhận những trường hợp hiếm gặp tăng glucose huyết và/hoặc xuất hiện hoặc nặng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi liên quan đến nhiễm keto-acid hoặc hôn mê, kể cả vài trường hợp

gây tử vong (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"). Trong vài trường hợp, tăng cân trước đó đã được ghi nhận là yếu tố nguy cơ. Cần có chế độ theo dõi lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng các thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào kể cả quetiapin nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng tăng glucose huyết (như khát nhiều, đa niệu, ăn nhiều và mệt mỏi) và bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ gây đái tháo đường nên được theo dõi định kỳ để tránh tình trạng kiểm soát glucose xấu đi. Nên theo dõi cân nặng định kỳ.

Lipid:

Tăng triglycerid, LDL và cholesterol toàn phần, và giảm HDL cholesterol đã được ghi nhận qua các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*"). Các thay đổi về lipid cần phải được xử trí khi có yêu cầu lâm sàng.

Nguy cơ chuyển hóa:

Với các thay đổi về cân nặng, glucose huyết (xem phần "Tăng glucose huyết") và lipid đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân (bao gồm những người có chỉ số ban đầu bình thường) có thể gặp tình trạng các nguy cơ về chuyển hóa xấu đi, vì vậy nên được kiểm soát lâm sàng thích hợp (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*").

Kéo dài khoảng QT:

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

Hội chứng cai thuốc:

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

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

Seroquel XR chưa được phê chuẩn để điều trị bệnh nhân rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ.

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

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

Các tác động trên gan:

Nếu vàng da xảy ra, nên ngưng Seroquel XR.

Bệnh lý đi kèm:

Khó nuốt (xem phần "*Tác Dụng Không Mong Muốn*") và viêm phổi hít đã được ghi nhận khi sử dụng Seroquel XR. Mặc dù mối quan hệ nhân quả với viêm phổi hít chưa được thiết lập, Seroquel XR nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi hít.

Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối (VTE):

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

Viêm tụy

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

Lactose:

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

Thông tin bổ sung:

Dữ liệu về trị liệu phối hợp quetiapin với divalproex hay lithi trong điều trị các cơn hưng cảm cấp tính từ trung bình đến nặng chưa có nhiều, tuy vậy trị liệu phối hợp này thường được dung nạp tốt (xem phần "Tác Dụng Không Mong Muốn" và "Đặc Tính Dược Lực"). Dữ liệu nghiên cứu cho thấy hiệu quả hiệp lực sau 3 tuần trị liệu. Một nghiên cứu khác lại không chứng minh được tác dụng hiệp lực sau 6 tuần trị liệu. Chưa có dữ liệu nghiên cứu về trị liệu phối hợp trên 6 tuần.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

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

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 Seroquel XR. 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 Seroquel XR chỉ nên được tiến hành sau khi bác sĩ điều trị cân nhắc lợi ích của Seroquel XR cao hơn việc ngưng sử dụng thuốc gây cảm ứng men gan. Điều quan trọng là cần ngưng thuốc gây cảm ứng men gan từ từ, hoặc nếu cần thì thay thế bằng các thuốc không gây cảm ứng men gan (như natri valproat) (xem phần "Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng").

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

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

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

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

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.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Hiệu quả và tính an toàn của quetiapin đối với phụ nữ mang thai chưa được xác lập. Cho đến nay chưa có những dấu hiệu có hại nào xảy ra trên những thử nghiệm ở động vật, tác động có thể xảy ra trên mắt của phôi thai chưa được nghiên cứu. Vì vậy, chỉ nên sử dụng Seroquel XR trong thai kỳ khi lợi ích vượt trội các nguy cơ có thể xảy ra. Hội chứng cai thuốc trên trẻ sơ sinh đã được ghi nhận khi mẹ được chỉ định quetiapin.

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

Các báo cáo về sự bài tiết quetiapin vào sữa mẹ đã được công bố, tuy nhiên mức độ bài tiết không nhất quán. Do đó phụ nữ nên tránh cho con bú khi đang sử dụng quetiapin.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng ngoại ý của thuốc (ADR) thường gặp nhất với quetiapin là buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng, suy nhược nhẹ, táo bón, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thể đứng, và khó tiêu.

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).

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

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Rất thường gặp: Giảm hemoglobin²³

Thường gặp: Giảm bạch cầu^{1, 29}, giảm số lượng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan²⁸

Ít gặp: Giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu¹⁴

Hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt²⁷

Chưa rõ: Giảm bạch cầu trung tính¹

Rối loạn hệ miễn dịch

Ít gặp: Quá mẫn (bao gồm các phản ứng dị ứng da)

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ⁶

Rối loạn nội tiết

Thường gặp: Tăng nồng độ prolactin máu¹⁶, giảm T₄ toàn phần²⁵, giảm T₄ tự do²⁵, giảm T₃ toàn phần²⁵, tăng TSH²⁵

Ít gặp: Giảm T₃ tự do²⁵, suy giảm chức năng tuyến giáp²²

Rất hiếm gặp: Tăng tiết hormon kháng lợi niệu không thích hợp

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: Tăng nồng độ triglycerid huyết thanh^{11,31}, tăng cholesterol toàn phần (chủ yếu là LDL cholesterol)^{12,31}, giảm HDL cholesterol^{18,31}, tăng cân^{9,31}

Thường gặp: Tăng cảm giác thèm ăn, tăng đường huyết đến mức bệnh lý^{7,31}

Ít gặp: Giảm natri huyết²⁰, đái tháo đường^{1,5,6}

Hiếm gặp: Hội chứng chuyển hóa³⁰

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Mơ bất thường và ác mộng
Có ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử²¹

Hiếm gặp: Mộng du và các phản ứng liên quan như nói chuyện trong khi ngủ và rối loạn ăn uống có liên quan đến giấc ngủ

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Chóng mặt^{4,17}, buồn ngủ^{2,17}, nhức đầu

Thường gặp: Triệu chứng ngoại tháp^{1,22}, loạn vận ngôn

Ít gặp: Co giật¹, hội chứng chồn chân (chân không yên), rối loạn vận động muện^{1,6}, ngất^{4,17}

Rối loạn tim

Thường gặp: Nhịp tim nhanh⁴, hồi hộp²⁴

Ít gặp: Kéo dài khoảng QT^{1,13,19}, nhịp tim chậm³³

Rối loạn mắt

Thường gặp: Nhìn mờ

Rối loạn mạch

Thường gặp: Hạ huyết áp thể đứng^{4,17}

Hiếm gặp: Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối¹

Rối loạn hô hấp, phổi và trung thất

Thường gặp: Khó thở²⁴

Ít gặp: Viêm mũi

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: Khô miệng

Thường gặp: Táo bón, khó tiêu, nôn²⁶

Ít gặp: Khó nuốt^{1,8}

Hiếm gặp: Viêm tụy¹

Rối loạn gan-mật

Thường gặp: Tăng transaminase huyết thanh (ALT, AST)³, tăng gamma-GT³

Hiếm gặp: Vàng da⁶, viêm gan

Rối loạn da và mô dưới da

Rất hiếm gặp: Phù mạch⁶, hội chứng Stevens-Johnson⁶

Chưa rõ: Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm gặp: Ly giải cơ vân

Tình trạng trong thai kỳ, sản kỳ và chu sinh

Chưa rõ: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh³²

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Ít gặp: Rối loạn chức năng tinh dịch

Hiếm gặp: Cường dương, chứng tiết sữa, sưng vú, rối loạn kinh nguyệt

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại vị trí sử dụng

Rất thường gặp: Hội chứng cai thuốc^{1, 10}

Thường gặp: Suy nhược nhẹ, phù ngoại biên, kích thích, sốt

Hiếm gặp: Hội chứng ác tính do thuốc an thần¹, giảm thân nhiệt

Các chỉ số xét nghiệm

Hiếm gặp: Tăng creatin phosphokinase máu¹⁵

- (1) Xem phần "*Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng*".
- (2) Buồn ngủ có thể xảy ra, thường trong 2 tuần đầu và mất đi khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (3) Transaminase huyết thanh (ALT, AST) hoặc gamma-GT tăng không triệu chứng (thay đổi $\geq 3 \times$ ULN so với giá trị bình thường tại thời điểm bất kỳ) đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sử dụng quetiapin. Những chỉ số này thường hồi phục khi tiếp tục điều trị với quetiapin.
- (4) Cũng như các thuốc chống loạn thần có tác dụng ức chế alpha1-adrenergic, quetiapin có thể gây hạ huyết áp thể đứng, kèm theo chóng mặt, nhịp tim nhanh và ngất ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều chỉnh liều. Xem phần "*Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng*".
- (5) Tăng đường huyết quá mức ở bệnh nhân đang bị đái tháo đường được ghi nhận nhưng rất hiếm xảy ra.
- (6) Tính toán tần suất các phản ứng ngoại ý chỉ được thực hiện trên dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường ở dạng quetiapin phóng thích tức thời.
- (7) Glucose huyết lúc đói ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) hay glucose máu tại thời điểm bất kỳ ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) xảy ra ít nhất trong 1 lần xét nghiệm.
- (8) Sự tăng tỷ lệ khó nuốt khi sử dụng quetiapin so với giả dược chỉ được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng trên trầm cảm do rối loạn lưỡng cực.
- (9) Dựa trên sự tăng thể trọng $>7\%$ so với ban đầu. Xảy ra chủ yếu trong những tuần đầu điều trị ở người lớn.
- (10) Các triệu chứng cai thuốc sau thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn đơn trị liệu có đối chứng với giả dược, có đánh giá triệu chứng cai thuốc: mất ngủ, buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, nôn mửa, chóng mặt và kích thích. Tần suất của các phản ứng này giảm đáng kể sau khi ngưng thuốc 1 tuần.
- (11) Triglycerid ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bệnh nhân ≥ 18 tuổi) hoặc ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bệnh nhân <18 tuổi) ít nhất 1 lần.
- (12) Cholesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bệnh nhân ≥ 18 tuổi) hoặc ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bệnh nhân <18 tuổi) ít nhất 1 lần. Tăng LDL cholesterol ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) rất thường gặp. Trung bình mức thay đổi ở các bệnh nhân là 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (13) Xem phần Triệu chứng ngoại tháp bên dưới.
- (14) Tiểu cầu $\leq 100 \times 10^9/L$ ít nhất một lần.
- (15) Dựa trên các báo cáo về biến cố ngoại ý qua các thử nghiệm lâm sàng, sự tăng creatin phosphokinase máu không liên quan đến hội chứng ác tính do thuốc an thần.
- (16) Nồng độ prolactin (bệnh nhân >18 tuổi): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) đối với nam; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) đối với nữ ở bất kỳ thời điểm nào.
- (17) Có thể dẫn đến té ngã.
- (18) HDL cholesterol: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) đối với nam; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) đối với nữ ở bất kỳ thời điểm nào.
- (19) Tỷ lệ bệnh nhân có khoảng QT chuyển từ <450 mili giây sang ≥ 450 mili giây với khoảng tăng ≥ 30 mili giây. Trong các thử nghiệm quetiapin có đối chứng với giả dược, thay đổi trung bình và tỷ lệ bệnh nhân có sự chuyển đổi lên mức có ý nghĩa lâm sàng giữa nhóm quetiapin và nhóm giả dược là tương tự nhau.
- (20) Chuyển đổi từ >132 mmol/L sang <132 mmol/L ít nhất một lần.
- (21) Các trường hợp có ý nghĩ tự tử và có hành vi tự tử đã được ghi nhận trong quá trình điều trị quetiapin hoặc sau khi vừa kết thúc điều trị (xem phần "*Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng*" và "*Đặc Tính Dược Lực Học*").
- (22) Xem phần "*Đặc tính dược lực*".
- (23) Trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm giai đoạn mở rộng nhãn mở, 11% bệnh nhân điều trị với quetiapin có ít nhất 1 lần giảm hemoglobin ≤ 13 g/dL (8,07mmol/L) ở nam, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) ở nữ. Đối với những bệnh nhân này, giảm hemoglobin tối đa trung bình tại thời điểm bất kỳ là -1,50 g/dL.

- (24) Những ghi nhận này xảy ra trong bệnh cảnh nhịp tim nhanh, chóng mặt, hạ huyết áp thể đứng và/hoặc đang có bệnh tim/phổi nền.
- (25) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi T₄ toàn phần, T₄ tự do, T₃ toàn phần và T₃ tự do được định nghĩa là < 0,8 X LLN (pmol/L) và thay đổi TSH > 5 mIU/L tại thời điểm bất kỳ.
- (26) Dựa vào tỷ lệ nôn tăng ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).
- (27) Thay đổi bạch cầu trung tính từ ≥ 1,5 x 10⁹/L lúc ban đầu đến < 0,5 x 10⁹/L tại thời điểm bất kỳ trong quá trình điều trị.
- (28) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi bạch cầu ái toan được định nghĩa là ≥ 1 x 10⁹ tế bào/L tại thời điểm bất kỳ.
- (29) Dựa vào những thay đổi từ mức nền ban đầu đến các giá trị có khả năng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu nghiên cứu trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Thay đổi bạch cầu được định nghĩa là ≤ 3 x 10⁹ tế bào/L tại thời điểm bất kỳ.
- (30) Dựa vào các báo cáo tác dụng ngoại ý về hội chứng chuyển hóa từ các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin.
- (31) Ở một số bệnh nhân, chuyển biến xấu của nhiều hơn 1 yếu tố chuyển hóa về cân nặng, glucose huyết và lipid được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng (xem phần "Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng").
- (32) Xem phần "Khả năng sinh sản, có thai và cho con bú".
- (33) Có thể xuất hiện vào khoảng thời gian bắt đầu điều trị và có liên quan đến hạ huyết áp và/ hoặc ngất. Tỷ lệ dựa vào báo cáo tác dụng ngoại ý nhịp tim chậm và các biến cố liên quan trong các thử nghiệm lâm sàng với quetiapin.

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

Trẻ em và trẻ vị thành niên (10 -17 tuổi)

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

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

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: Tăng cảm giác thèm ăn

Cận lâm sàng

Rất thường gặp: Tăng nồng độ prolactin¹, tăng huyết áp²

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Triệu chứng ngoại tháp³

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ

Thường gặp: Kích thích⁴

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

QUÁ LIỀU

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

Đã có báo cáo trường hợp tử vong qua các thử nghiệm lâm sàng sau khi dùng quá liều cấp 13,6 g Seroquel, và sau khi đưa thuốc ra thị trường khi sử dụng liều 6 g Seroquel (không phối hợp với các thuốc khác). Tuy nhiên, các trường hợp sống sót khi dùng quá liều cấp lên đến 30 g Seroquel đã được ghi nhận. Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, rất hiếm khi có báo cáo về các trường hợp quá liều quetiapin (không phối hợp thuốc khác) gây tử vong hoặc hôn mê. Ngoài ra, những biến cố sau đã được ghi nhận khi xảy ra quá liều Seroquel XR đơn trị liệu: kéo dài khoảng QT, co giật, động kinh liên tục, ly giải cơ vân, suy hô hấp, bí tiểu, lú lẫn, mê sảng và/ hoặc kích động.

Bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch nặng trước đây có thể tăng nguy cơ có các tác động do quá liều. (Xem "*Lưu Ý Đặc Biệt và Thận Trọng Khi Sử Dụng*": tim mạch).

Xử trí quá liều

Chưa có chất giải độc đặc hiệu cho quetiapin. Trong trường hợp nhiễm độc nặng, cần xem xét đến khả năng do ảnh hưởng của nhiều thuốc, tiến hành các biện pháp săn sóc đặc biệt, bao gồm thiết lập và duy trì đường thở, đảm bảo thông khí và cung cấp oxy đầy đủ, theo dõi và hỗ trợ tim mạch. Trong khi chưa có nghiên cứu để hạn chế sự hấp thu khi quá liều, trong trường hợp ngộ độc nặng, có thể chỉ định rửa dạ dày trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc nếu có điều kiện. Có thể cân nhắc sử dụng than hoạt tính.

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực

Nhóm dược lý trị liệu: Chống loạn thần

Mã ATC: N05A H04

Cơ chế tác động:

Quetiapin là thuốc chống loạn thần không điển hình. Quetiapin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương người, norquetiapin có tác động trên nhiều loại thụ thể dẫn truyền thần kinh. Quetiapin và norquetiapin có ái lực với thụ thể serotonin (5HT₂) ở não và với thụ thể dopamin D₁ và D₂. Tính đối kháng trên những thụ thể này và tính chọn lọc với thụ thể serotonin (5HT₂) ở não cao hơn so với thụ thể dopamin D₂ được xem là góp phần vào đặc tính chống loạn thần trên lâm sàng và ít nguy cơ tác dụng phụ trên hệ ngoại tháp của Seroquel so với các thuốc chống loạn thần điển hình. Ngoài ra, norquetiapin có ái lực cao với chất vận chuyển norepinephrin (NET). Quetiapin và norquetiapin cũng có ái lực cao với thụ thể histaminergic và adrenergic alpha₁, có ái lực thấp hơn với thụ thể adrenergic alpha₂ và serotonin 5HT_{1A}. Quetiapin có ái lực không đáng kể với các thụ thể muscarinic hay benzodiazepin.

Tác động dược lực:

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

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

Hiệu quả lâm sàng:

Tâm thần phân liệt

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

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

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

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

Rối loạn lưỡng cực

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu nhằm điều trị các cơn hưng cảm mức độ nặng hay trung bình, quetiapin thể hiện hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm ở tuần thứ 3 và tuần thứ 12. Chưa có dữ liệu từ các nghiên cứu dài hạn nhằm chứng minh hiệu quả của quetiapin trong việc phòng ngừa các cơn hưng cảm hoặc các cơn trầm cảm xuất hiện sau đó. Dữ liệu về trị liệu phối hợp giữa quetiapin với divalproex hay lithi trong điều trị các cơn hưng cảm nặng hay trung bình trong 3 hay 6 tuần vẫn còn giới hạn; tuy vậy trị liệu phối hợp này được dung nạp tốt. Số liệu cho thấy có tác động hiệp lực vào tuần thứ 3. Một nghiên cứu khác không chứng minh được tác động hiệp lực ở tuần thứ 6. Không có dữ liệu về trị liệu phối hợp sau tuần thứ 6. Liều trung vị ở tuần cuối cùng của quetiapin trên các bệnh nhân có đáp ứng là khoảng 600 mg/ngày và có khoảng 85% bệnh nhân có đáp ứng sử dụng liều trong khoảng 400-800 mg/ngày.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân bị các cơn trầm cảm trong rối loạn lưỡng cực I và II, Seroquel XR 300 mg/ngày hiệu quả hơn so với giả dược trong việc giảm tổng số điểm MADRS. Tác động chống trầm cảm của Seroquel XR thấy rõ vào ngày 8 (tuần 1) và được duy trì đến cuối thử nghiệm (tuần 8).

Trong 4 thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân bị các cơn trầm cảm do rối loạn lưỡng cực I hoặc II, có hoặc không có các đợt luân phiên nhanh các trạng thái tinh thần, 51% bệnh nhân điều trị với quetiapin cải thiện ít nhất 50% tổng số điểm MADRS ở tuần thứ 8 so với 37% ở nhóm điều trị với giả dược. Tác động chống trầm cảm thấy rõ vào ngày 8 (tuần 1). Ít cơn hưng cảm xuất hiện trong quá trình điều trị với Seroquel hơn so với giả dược. Khi tiếp tục điều trị, tác động chống trầm cảm được duy trì ở nhóm bệnh nhân sử dụng Seroquel (thời gian điều trị trung bình là 30 tuần). Seroquel làm giảm đến 49% nguy cơ tái phát các biến cố rối loạn khí sắc (hưng cảm và trầm cảm). Seroquel tốt hơn giả dược trong điều trị các triệu chứng lo âu liên quan đến trầm cảm do rối loạn lưỡng cực được đánh giá qua thay đổi trung bình về tổng điểm HAM-A ở tuần thứ 8 so với ban đầu.

Trong một thử nghiệm dài hạn (điều trị đến 2 năm, trung bình thời gian tiếp xúc với quetiapin là 191 ngày) đánh giá hiệu quả ngăn ngừa tái phát trên bệnh nhân bị các cơn hưng cảm, cơn trầm cảm hoặc phối hợp, quetiapin tốt hơn giả dược trong việc kéo dài thời gian tái phát bất kỳ biến cố khí sắc nào (hưng cảm, phối hợp hoặc trầm cảm), ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực I. Số lượng bệnh nhân có một biến cố khí sắc theo thứ tự là 91 (22,5%) ở nhóm quetiapin, 208 (51,5%) ở nhóm giả dược và 95 (26,1%) ở nhóm điều trị với lithi. Ở các bệnh nhân đáp ứng với quetiapin, khi

so sánh việc tiếp tục trị liệu với quetiapin và việc chuyển sang trị liệu với lithi, kết quả cho thấy chuyển sang trị liệu với lithi dường như không liên quan đến sự tăng thời gian tái phát các biến cố khí sắc.

Trong hai nghiên cứu về ngăn ngừa tái phát đánh giá quetiapin phối hợp với các thuốc ổn định khí sắc, ở bệnh nhân bị các cơn hưng cảm, trầm cảm hoặc phối hợp, phối hợp với quetiapin tốt hơn đơn trị liệu thuốc ổn định khí sắc trong việc gia tăng thời gian tái phát bất kỳ biến cố khí sắc nào (hưng cảm, phối hợp hoặc trầm cảm). Nguy cơ tái phát biến cố khí sắc giảm 70%. Quetiapin được sử dụng 2 lần/ngày với tổng liều mỗi ngày từ 400 mg đến 800 mg phối hợp với lithi hoặc valproat.

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

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

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

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

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

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

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

Rối loạn lo âu toàn thể (ở người lớn)

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

Điều trị cấp tính rối loạn lo âu toàn thể

Hiệu quả của Seroquel XR đơn trị liệu dùng 1 lần mỗi ngày trong điều trị rối loạn lo âu toàn thể được chứng minh trong 3 thử nghiệm lâm sàng liều cố định, có đối chứng với giả dược trong 10 tuần (dân số dự định điều trị hiệu chỉnh (MITT) n=2588). Ba mức liều Seroquel XR được ấn định là 50, 150 và 300 mg/ngày. Hai thử nghiệm lâm sàng bao gồm 1 thuốc so sánh có tác dụng

(escitalopram 10 mg/ngày trong một thử nghiệm và paroxetin 20 mg/ngày trong thử nghiệm còn lại). Bệnh nhân có tổng điểm HAM-A trung bình là 26 lúc khởi đầu.

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

Bảng 1 Tóm tắt hiệu quả theo HAM-A (LOCF, dân số MITT) trong các thử nghiệm về rối loạn lo âu toàn thể ngắn hạn [phân tích gộp từ các thử nghiệm trên người không cao tuổi và trên người cao tuổi]

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

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

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

An toàn và hiệu quả của Seroquel XR được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trong 11 tuần trên bệnh nhân cao tuổi không sa sút trí tuệ (từ 66-88 tuổi) bị rối loạn lo âu toàn thể. Tỷ lệ bệnh nhân trên 75 tuổi được phân nhóm ngẫu nhiên là 13%. Seroquel XR thể hiện sự vượt trội hơn giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng lo âu được đánh giá qua sự cải thiện tổng điểm HAM-A, với sự cải thiện có ý nghĩa thống kê được ghi nhận trong tuần đầu tiên và tiếp tục trong suốt nghiên cứu (tuần 9 –mục tiêu chính; xem Bảng 1). Tất cả các biến số thứ cấp được ấn định (bao gồm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chất lượng giấc ngủ) cũng thể hiện tính vượt trội của Seroquel XR so với giả dược ở bệnh nhân cao tuổi.

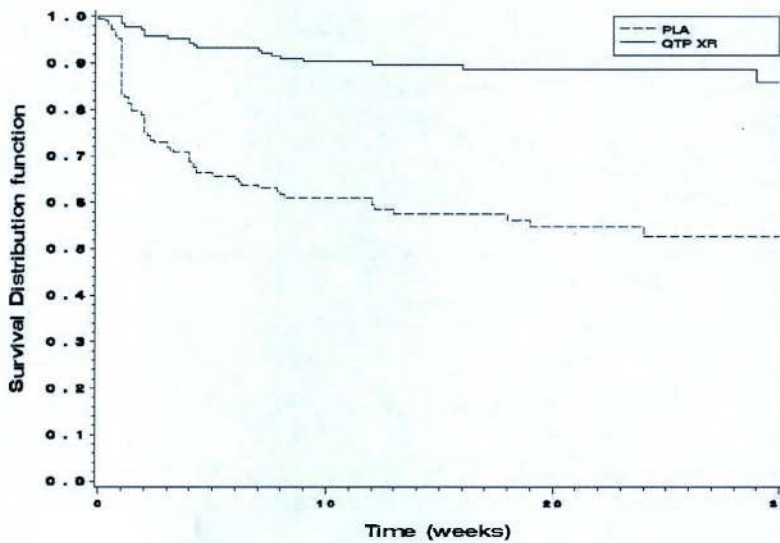
Hiệu quả điều trị duy trì chống lo âu

Hiệu quả của SEROQUEL XR 50 mg, 150 mg, hoặc 300 mg mỗi ngày 1 lần trong điều trị duy trì chống lo âu được thiết lập trong một thử nghiệm lâm sàng dài hạn bao gồm một pha nhân mở (4 đến 8 tuần trong pha dẫn nhập (run-in) và 12 đến 18 tuần trong pha ổn định) sau đó là một pha điều trị ngẫu nhiên mù đôi. Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn để phân nhóm ngẫu nhiên (nghĩa là bệnh nhân ổn định trong ít nhất 12 tuần; n=433) được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm giả dược hoặc tiếp tục với Seroquel XR (cùng liều với pha nhân mở) cho đến 52 tuần. Do hiệu quả của Seroquel XR, thời gian tiếp xúc trung bình ở nhóm Seroquel XR cao hơn 56% so với nhóm giả

dược (106,9 so với 68,6 ngày), với 64 bệnh nhân điều trị Seroquel XR trong hơn 28 tuần. Liệu Seroquel XR có thể được điều chỉnh dựa vào nhu cầu lâm sàng trong cả pha nhãn mở và pha ngẫu nhiên. Tại thời điểm kết thúc pha nhãn mở có 49% bệnh nhân dùng liều 150 mg/ngày, 26 % bệnh nhân dùng liều 50 mg/ngày và 25% bệnh nhân dùng liều 300 mg/ngày. 93% bệnh nhân vẫn duy trì liều dùng trong suốt giai đoạn ngẫu nhiên.

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

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



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

An toàn lâm sàng:

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp ở nhóm quetiapin tương tự với nhóm giả dược (tâm thần phân liệt: 7,8% ở nhóm quetiapin và 8,0% ở nhóm giả dược; hưng cảm do rối loạn lưỡng cực: 11,2% ở nhóm quetiapin và 11,4% ở nhóm giả dược). Tỷ lệ các triệu chứng ngoại tháp cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị với quetiapin so với bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân rối loạn trầm cảm chủ yếu và trầm cảm do rối loạn lưỡng cực. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân trầm cảm do rối loạn lưỡng cực, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 8,9% ở nhóm quetiapin so với 3,8% ở nhóm giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên rối loạn trầm cảm chủ yếu, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 5,4% ở nhóm Seroquel XR và 3,2% ở nhóm giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn trầm cảm chủ yếu, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 9,0% ở nhóm Seroquel XR và 2,3% ở nhóm giả dược. Trong trầm cảm do rối loạn lưỡng cực và rối loạn trầm cảm chủ yếu, tần suất từng biến cố ngoại ý riêng lẻ thường thấp và không vượt quá 4% ở bất kỳ nhóm điều trị nào. Trong các thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên rối loạn lo âu toàn thể, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 4,9% ở nhóm Seroquel XR và 3,2% ở nhóm giả dược. Trong một thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn lo âu toàn thể, tổng tần suất các triệu chứng ngoại tháp là 5,4% ở nhóm Seroquel XR và 2,2% ở nhóm giả dược.

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

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

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

Trong tất cả các thử nghiệm ngắn hạn, đơn trị liệu, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$, tần suất xuất hiện ít nhất 1 lần thay đổi số lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ là 1,9% ở bệnh nhân điều trị với quetiapin so với 1,3% ở bệnh nhân điều trị với giả dược. Tần suất thay đổi đến $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ như nhau (0,2%) ở bệnh nhân điều trị với quetiapin và với giả dược. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng (có đối chứng với giả dược, nhàn mờ, so sánh với thuốc có hoạt tính) trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu $\geq 1,5 \times 10^9/L$, tần suất xuất hiện ít nhất 1 lần thay đổi số lượng bạch cầu trung tính $< 1,5 \times 10^9/L$ là 2,9% và đến $< 0,5 \times 10^9/L$ là 0,21% ở bệnh nhân điều trị với quetiapin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, liều cố định, có đối chứng với giả dược, điều trị với quetiapin làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp phụ thuộc vào liều dùng. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có đối chứng với giả dược, tần suất những thay đổi nồng độ hormon tuyến giáp có ý nghĩa lâm sàng là: T_4 toàn phần: 3,4% ở nhóm quetiapin so với 0,6% ở nhóm giả dược; T_4 tự do: 0,7% ở nhóm quetiapin so với 0,1% ở nhóm giả dược; T_3 toàn phần: 0,54% ở nhóm quetiapin so với 0,0% ở nhóm giả dược và T_3 tự do: 0,2% ở nhóm quetiapin so với 0,0% ở nhóm giả dược. Tần suất thay đổi TSH là 3,2% ở nhóm quetiapin so với 2,7% ở nhóm giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, đơn trị liệu, có đối chứng với giả dược, tần suất các thay đổi thuận nghịch, có ý nghĩa lâm sàng của T_3 và TSH là 0,0% ở cả 2 nhóm quetiapin và giả dược và các thay đổi của T_4 và TSH là 0,1% ở nhóm quetiapin so với 0,0% ở nhóm giả dược. Những thay đổi về nồng độ hormon tuyến giáp thường không liên quan đến suy giáp có triệu chứng lâm sàng. T_4 toàn phần và T_4 tự do giảm tối đa trong vòng 6 tuần đầu điều trị với quetiapin, mà không giảm thêm nữa khi trong điều trị kéo dài. Trong hầu hết các trường hợp, tác động trên nồng độ T_4 toàn phần và T_4 tự do sẽ mất khi ngưng sử dụng quetiapin, bất kể thời gian sử dụng thuốc. Ở 8 bệnh nhân có đo globulin gắn kết với thyroxyn (TBG), nồng độ TBG không thay đổi.

Độc thủy tinh thể/ cườm mắt

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

Trẻ em và trẻ vị thành niên (10 - 17 tuổi)

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

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

Trong nghiên cứu trên tâm thần phân liệt, sự khác nhau về thay đổi trung bình bình phương bé nhất so với ban đầu dựa trên tổng số điểm PANSS (nhóm trị liệu trừ nhóm giả dược) là -8,16 đối với Seroquel 400 mg/ngày và -9,29 đối với Seroquel 800 mg/ngày. Đối với cả hai phác đồ liều thấp (400 mg/ngày) và liều cao (800 mg/ngày), tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng, xác định khi giảm $\geq 30\%$ tổng điểm PANSS so với ban đầu, ở nhóm Seroquel không cao hơn ở nhóm giả dược. Sử dụng liều cao trong điều trị hưng cảm và tâm thần phân liệt đều cho mức độ đáp ứng thấp hơn.

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

Một nghiên cứu nhãn mờ, 26 tuần, mở rộng theo sau các nghiên cứu cấp tính ($n = 380$ bệnh nhân), sử dụng Seroquel với liều linh hoạt 400-800 mg/ngày, đã cung cấp thêm các dữ liệu về tính an toàn. Tăng huyết áp đã được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên và tăng cảm giác thèm ăn, các triệu chứng ngoại tháp và tăng nồng độ prolactin huyết thanh, đã được ghi nhận ở trẻ em và trẻ vị thành niên với tần suất cao hơn ở người lớn (xem phần "Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Sử Dụng" và phần "Tác Dụng Không Mong Muốn").

Triệu chứng ngoại tháp

Trong một thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn có đối chứng với giả dược với Seroquel trên bệnh nhân vị thành niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt, tần suất tổng thể các triệu chứng ngoại tháp là 12,9% đối với quetiapin và 5,3% đối với giả dược, mặc dù tần suất của từng biến cố ngoại ý (như chứng bồn chồn (akathisia), run, rối loạn ngoại tháp, chứng giảm động, đứng ngồi không yên (restlessness), tâm thần vận động thái quá, cứng cơ, rối loạn vận động) không vượt quá 4,1% ở bất kỳ nhóm trị liệu nào. Trong một thử nghiệm đơn trị liệu ngắn hạn có đối chứng với giả dược với Seroquel trên bệnh nhân trẻ em và trẻ vị thành niên (10-17 tuổi) bị hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, tần suất tổng thể các triệu chứng ngoại tháp là 3,6% đối với quetiapin và 1,1% đối với giả dược. Trong một nghiên cứu nhãn mờ dài hạn sử dụng Seroquel trong bệnh tâm thần phân liệt và hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, tần suất tổng thể các triệu chứng ngoại tháp liên quan đến thuốc là 10%.

Tăng cân

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn sử dụng Seroquel trên bệnh nhi (10-17 tuổi), 17% bệnh nhân điều trị với quetiapin và 2,5% bệnh nhân điều trị với giả dược tăng $\geq 7\%$ thể trọng. Khi điều chỉnh theo sự tăng trưởng bình thường trong khoảng thời gian dài, sự tăng chỉ số khối cơ thể (BMI) tối thiểu 0,5 độ lệch chuẩn so với ban đầu được sử dụng để đo sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng; 18,3% bệnh nhân điều trị với quetiapin trong tối thiểu 26 tuần đạt tiêu chí này.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có đối chứng với giả dược sử dụng Seroquel trên bệnh nhi bị tâm thần phân liệt, tần suất tổng thể các biến cố liên quan đến tự tử là 1,4% (2/147) đối với quetiapin và 1,3% (1/75) đối với giả dược ở bệnh nhân < 18 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có đối chứng với giả dược sử dụng Seroquel trên bệnh nhi bị hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, tần suất các biến cố liên quan đến tự tử là 1,0% (2/193) đối với quetiapin và 0% (0/90) đối với giả dược ở bệnh nhân < 18 tuổi.

Đặc tính dược động học

Quetiapin được hấp thu tốt và chuyển hóa hoàn toàn sau khi uống. Quetiapin gắn kết với protein huyết tương khoảng 83%. Nồng độ phân tử tối đa ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa có hoạt tính norquetiapin bằng 35% nồng độ này của quetiapin.

Dược động học của quetiapin và norquetiapin là tuyến tính khi sử dụng các liều đã được phê chuẩn. Động học của quetiapin không khác nhau giữa nam và nữ.

Nồng độ đỉnh của Seroquel XR trong huyết tương đạt được khoảng 6 giờ sau khi uống thuốc (T_{max}). Dược động học của Seroquel XR tỷ lệ với liều dùng ở các liều đến 800 mg x 1 lần/ngày. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) của Seroquel XR dùng 1 lần/ngày tương đương với trị số này của quetiapin fumarat dạng phóng thích nhanh (Seroquel IR) sử dụng 2 lần/ngày với cùng tổng liều mỗi ngày. Thời gian bán

thải của quetiapin và norquetiapin theo thứ tự khoảng 7 và 12 giờ.

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

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về độ thanh thải đường uống biểu kiến (CL/F) và nồng độ và thời gian tiếp xúc với quetiapin giữa bệnh nhân tâm thần phân liệt và bệnh nhân rối loạn lưỡng cực.

Độ thanh thải trung bình của quetiapin trong huyết tương giảm khoảng 25% ở các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút/1,73m²) nhưng độ thanh thải của từng bệnh nhân nằm trong giới hạn cho người bình thường. Tỷ lệ trung bình tính theo nồng độ phân tử giữa quetiapin tự do và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương người norquetiapin bài tiết qua nước tiểu là <5%.

Quetiapin được chuyển hóa hoàn toàn bởi gan, hợp chất gốc chiếm <5% các chất liên quan đến thuốc chưa chuyển hóa có trong phân và nước tiểu sau khi uống quetiapin được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Khoảng 73% hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu và 21% qua phân. Trung bình độ thanh thải quetiapin trong huyết tương giảm khoảng 25% ở bệnh nhân suy gan (xơ gan do rượu ở tình trạng ổn định). Vì quetiapin được chuyển hoá hoàn toàn bởi gan, nồng độ quetiapin huyết tương cao hơn ở bệnh nhân suy gan, và có thể cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem "*Liều Lượng và Cách Sử Dụng*").

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

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

Một nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của thức ăn trên sinh khả dụng của quetiapin cho thấy một bữa ăn giàu chất béo làm tăng có ý nghĩa thống kê Cmax và AUC của Seroquel XR viên 50 mg và 300 mg theo thứ tự là 44-52% và 20-22%. Nên uống Seroquel XR tối thiểu 1 giờ trước bữa ăn.

Trẻ em và trẻ vị thành niên (10 - 17 tuổi)

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

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Trong một loạt các nghiên cứu về độc tính trên gen *in vivo* và *in vitro*, không có bằng chứng cho thấy quetiapin gây độc tính trên gen. Trên động vật thí nghiệm với mức độ tiếp xúc với thuốc tương ứng trên lâm sàng, các biểu hiện sau được ghi nhận, tuy vậy vẫn chưa được khẳng định trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn:

Ở chuột cống: có sự lắng đọng sắc tố trong tuyến giáp; ở khỉ chủng *cynomolgus* có sự phì đại tế bào nang tuyến giáp, giảm nồng độ T₃ huyết tương, giảm hemoglobin và giảm số lượng hồng cầu, bạch cầu; và ở chó có cườm mắt và đục thủy tinh thể. (Đối với đục thủy tinh thể/ cườm mắt, xem phần "*Đặc Tính Dược Lực Học*")

Với tất cả những dữ liệu này, cần xem xét giữa lợi ích khi trị liệu bằng quetiapin và các nguy cơ về tính an toàn cho bệnh nhân.



CÁC CHI TIẾT VỀ DƯỢC PHẨM

Danh mục tá dược

Nhân viên

Cellulose vi tinh thể

Natri citrat

Lactose monohydrat

Magnesi stearat

Hypromellose 2280

Bao viên

Hypromellose 2910

Polyethylen glycol 400

Titan dioxyd (E171)

Oxid sắt vàng (E172) (viên nén 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Oxid sắt đỏ (E172) (viên nén 50 mg)

Tính tương kỵ

Không.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

LƯU Ý TRONG BẢO QUẢN

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Seroquel XR 50 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài.

Seroquel XR 200 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài.

Seroquel XR 300 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài.

Seroquel XR 400 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài.

NGÀY HIỆU ĐÍNH TOA THUỐC

Tháng 10/2013

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ TOA CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

Newark, DE 19702, Hoa Kỳ.

CƠ SỞ ĐÓNG GÓI

AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.

Số 2, đường Huangshan, Wuxi, Jiangsu, Trung Quốc.

CNS.000-245-217.5.0

Seroquel XR is a trademark of AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2008-2013



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng