

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DDHLanz 30 mg

(Mirtazapine 30 mg)

"Để xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Thành phần hoạt chất: Mirtazapine 30 mg

Thành phần tá dược: Crospovidon, mannitol, cellulose vi tinh thể, aspartam, bột mùi cam, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị các đợt trầm cảm nặng.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Thời gian bán thải của mirtazapine là 20-40 giờ và do đó mirtazapine thích hợp để uống 1 lần/ngày.

Tốt nhất nên uống một liều duy nhất vào ban đêm trước khi đi ngủ. Cũng có thể chia thành hai liều (một liều buổi sáng và một liều ban đêm, liều cao hơn nên uống vào ban đêm).

Dùng đường uống. Viên nén sẽ phân tán nhanh và có thể nuốt không cần nước.

Liều dùng

Người lớn

Liều hàng ngày có hiệu quả thường khoảng 15 đến 45 mg; liều khởi đầu là 15 hoặc 30 mg.

Nhìn chung, mirtazapine bắt đầu phát huy tác dụng sau 1-2 tuần điều trị. Điều trị đủ liều sẽ tạo ra đáp ứng tích cực trong 2-4 tuần. Nếu chưa có đáp ứng đầy đủ, có thể tăng đến liều tối đa. Nếu vẫn không có đáp ứng trong 2-4 tuần tiếp theo, nên ngừng điều trị.

Bệnh nhân bị trầm cảm nên được điều trị đủ thời gian trong ít nhất 6 tháng để đảm bảo hết các triệu chứng.

Khuyến cáo khi ngừng dùng thuốc cần giảm liều từ từ để hạn chế các triệu chứng cai thuốc.

Người cao tuổi

Liều khuyến cáo giống liều cho người lớn. Trên bệnh nhân cao tuổi, phải theo dõi chặt chẽ khi tăng liều để có được đáp ứng an toàn và như mong muốn.

Suy thận

Độ thanh thải của mirtazapine có thể giảm ở những bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút). Cần cân nhắc khi kê đơn mirtazapine cho nhóm bệnh nhân này.

Suy gan

Độ thanh thải mirtazapine có thể giảm ở những bệnh nhân suy gan. Cần cân nhắc khi kê đơn mirtazapine cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là bệnh nhân suy gan nặng do chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Không nên dùng mirtazapine cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn và do các lo ngại về độ an toàn của thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế monoamin oxidase.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng cho trẻ em

Không nên dùng mirtazapine cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự tử và ý nghĩ tự tử), và hung hăng (chủ yếu là gây hấn, hành vi chống đối và giận dữ) ở trẻ em và thiếu niên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm được quan sát thấy thường xuyên hơn so với nhóm trẻ điều trị bằng giả dược. Tuy nhiên, dựa vào nhu cầu lâm sàng, nếu quyết định điều trị cho bệnh nhân thì phải thận trọng theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng muốn tự tử. Ngoài ra, hiện chưa có đủ dữ liệu an toàn dài hạn liên quan đến sự tăng trưởng, trưởng thành và sự phát triển về hành vi và nhận thức của trẻ em và thanh thiếu niên.

Tự tử/ý nghĩ tự tử hoặc triệu chứng lâm sàng trầm trọng hơn

Trầm cảm liên quan đến tăng nguy cơ ý nghĩ tự tử, tự gây tổn thương và hành động tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này kéo dài cho đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể. Do bệnh có thể không thuyên giảm trong những tuần đầu điều trị, nên bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi đạt được sự thuyên giảm bệnh đáng kể đó. Kinh nghiệm lâm sàng nói chung cho thấy nguy cơ tự tử có thể tăng trong những giai đoạn đầu của quá trình hồi phục.

Những bệnh nhân với tiền sử có những biến cố liên quan đến tự tử hoặc những bệnh nhân thể hiện ý nghĩ tự tử với cấp độ rõ ràng trước khi bắt đầu điều trị được biết là có nguy cơ cao hơn về ý nghĩ tự tử hoặc ý định tự sát, và cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả dược về thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy nguy cơ hành vi tự tử ở nhóm sử dụng thuốc chống trầm cảm tăng so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược ở độ tuổi dưới 25.

Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị và giai đoạn sau khi thay đổi liều. Nên cảnh báo bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) về việc cần phải theo dõi bất cứ triệu chứng lâm sàng nào trở nên trầm trọng, những ý nghĩ hoặc hành vi tự tử và những thay đổi bất thường trong hành vi và nên hỏi ý kiến bác sĩ ngay khi những triệu chứng đó xuất hiện.

Đối với nguy cơ tự tử, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, chỉ đưa cho bệnh nhân một lượng hạn chế viên nén phân tán trong miệng mirtazapine kết hợp với quản lý tốt bệnh nhân, để giảm nguy cơ quá liều.

Suy tủy xương

Đã có báo cáo suy tủy xương khi điều trị bằng mirtazapine, biểu hiện thường là chứng giảm bạch cầu hạt hoặc mất bạch cầu hạt. Chứng mất bạch cầu hạt có thể hồi phục đã được báo cáo với tần suất rất hiếm gặp trong các nghiên cứu lâm sàng với mirtazapine. Trong giai đoạn hậu mại, chứng mất bạch cầu hạt cũng được báo cáo rất hiếm xảy ra, hầu hết là có thể hồi phục, nhưng một số trường hợp dẫn đến tử vong. Những trường hợp tử vong phần lớn liên quan tới những bệnh nhân trên 65 tuổi. Bác sĩ nên cảnh giác với những triệu chứng như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc các dấu hiệu nhiễm khuẩn khác; khi xuất hiện những triệu chứng này, nên ngừng điều trị và làm xét nghiệm công thức máu.

Vàng da

Nên ngừng điều trị nếu xuất hiện vàng da.

Những tình trạng cần được theo dõi

Cần dùng liều cẩn thận kết hợp với theo dõi đều đặn và chặt chẽ ở những bệnh nhân có:

- Động kinh và hội chứng não thực thể: Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các cơn động kinh hiếm khi xảy ra trong quá trình điều trị bằng mirtazapine, giống như các thuốc chống trầm cảm khác, nên dùng mirtazapine thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh. Nên ngừng điều trị trên những bệnh nhân xuất hiện các cơn co giật hoặc tăng tần suất các cơn co giật.
- Suy gan: Sau khi uống một liều mirtazapine 15 mg, độ thanh thải mirtazapine giảm khoảng 35% ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ trung bình trong huyết tương của mirtazapine tăng khoảng 55%.
- Suy thận: Sau khi uống một liều mirtazapine 15 mg, trên những bệnh nhân suy thận trung bình ($10 \text{ ml/phút} < \text{độ thanh thải creatinin} < 40 \text{ ml/phút}$) và suy thận nặng ($\text{độ thanh thải creatinin} \leq 10 \text{ ml/phút}$) độ thanh thải mirtazapine giảm tương ứng là 30 % và 50%, so với những người có chức năng thận bình thường. Nồng độ mirtazapine trung bình trong huyết tương tăng tương ứng là 55% và 115%. Không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($40 \text{ ml/phút} < \text{độ thanh thải creatinin} < 80 \text{ ml/phút}$) so với nhóm đối chứng.
- Bệnh tim như rối loạn dẫn truyền, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim gần đây, cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa thông thường và cẩn thận khi dùng chung với các thuốc khác.
- Hạ huyết áp.
- Đái tháo đường: Ở những bệnh nhân bị tiểu đường, thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi sự điều hòa glucose. Liều insulin và/hoặc thuốc gây giảm glucose huyết cần được điều chỉnh và kiểm soát chặt chẽ.

Giống như các thuốc chống trầm cảm khác, cần phải lưu ý đến:

- Các triệu chứng loạn thần có thể diễn biến xấu hơn khi dùng thuốc chống trầm cảm cho bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn tâm thần khác; chứng bệnh hoang tưởng có thể trầm trọng hơn.
- Khi điều trị pha trầm cảm của rối loạn tâm thần lưỡng cực, pha trầm cảm có thể chuyển thành pha hưng cảm. Cần phải theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân có tiền sử cơn hưng cảm/chứng hưng cảm nhẹ. Nên ngừng dùng mirtazapine ở bất kỳ bệnh nhân nào bắt đầu xuất hiện pha hưng cảm.
- Mặc dù mirtazapine không gây nghiện, kinh nghiệm hậu mại cho thấy việc ngừng điều trị đột ngột sau thời gian dài dùng thuốc đôi khi có thể gây ra các triệu chứng cai thuốc. Phần lớn các phản ứng cai thuốc là nhẹ và tự khỏi. Trong số những triệu chứng cai thuốc đã được báo cáo, thường gặp nhất là chóng mặt, bồn chồn, lo sợ, nhức đầu và buồn nôn. Mặc dù các triệu chứng này đã được báo cáo là những triệu chứng cai thuốc nhưng chúng cũng có thể liên quan đến các bệnh nền khác. Nên ngừng điều trị bằng cách giảm liều mirtazapine từ từ như được khuyến nghị.
- Nên thận trọng với bệnh nhân bị rối loạn đi tiểu như phì đại tiền liệt tuyến và những bệnh nhân bị glaucoma góc hẹp cấp và tăng áp lực nội nhãn (mặc dù thương tổn ít khi xảy ra do mirtazapine có hoạt tính kháng cholinergic rất yếu).
- Rối loạn tâm thần vận động: Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm liên quan đến sự phát triển chứng ngồi, nằm không yên, đặc trưng bởi sự bồn chồn khó chịu hoặc lo âu một cách chủ quan và cần phải vận động, thường đi kèm với việc không có khả năng ngồi yên hoặc đứng yên. Triệu chứng này gần như chắc chắn xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Trên những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này, tăng liều có thể gây hại cho bệnh nhân.
- Đã có báo cáo về các trường hợp khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất và đột tử khi sử dụng mirtazapine trong giai đoạn hậu mại. Đa số các báo cáo xảy ra liên quan với quá liều hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác của kéo dài khoảng QT, bao gồm cả việc

dùng đồng thời với các thuốc làm kéo dài khoảng QTc. Cần thận trọng khi kê đơn mirtazapine cho những bệnh nhân đã biết bị bệnh tim mạch hoặc tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài và dùng đồng thời với các thuốc được cho là làm kéo dài khoảng QTc.

Giảm natri huyết

Đã có báo cáo giảm natri huyết khi sử dụng mirtazapine với tần suất rất hiếm gặp, có thể do bài tiết hormon chống bài niệu không thích hợp. Nên thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ, như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân điều trị đồng thời bằng các thuốc được biết là gây giảm natri huyết.

Hội chứng serotonin

Tương tác với các chất có hoạt tính serotonergic: hội chứng serotonin có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) với các chất có hoạt tính serotonergic khác. Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là sốt cao, cứng đờ, giật rung cơ, sự bất ổn tự trị với khả năng có dao động nhanh các dấu hiệu sống còn, những thay đổi về trạng thái tinh thần bao gồm lú lẫn, ảo kinh và bồn chồn quá mức dẫn đến mê sảng và hôn mê. Nên thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi kết hợp các thuốc này với mirtazapine. Việc điều trị với mirtazapine nên được ngừng nếu xảy ra các hội chứng này và bắt đầu liệu pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn, đặc biệt là với các tác dụng không mong muốn của thuốc chống trầm cảm. Trong quá trình nghiên cứu lâm sàng với mirtazapine, các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân cao tuổi được báo cáo không nhiều hơn các nhóm tuổi khác.

Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc cùng với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), da bong nước tự miễn và hồng ban đa dạng, có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong, đã được báo cáo liên quan đến điều trị mirtazapine.

Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý các phản ứng này xuất hiện, nên ngừng mirtazapine ngay lập tức.

Nếu bệnh nhân đã xuất hiện một trong những phản ứng này khi sử dụng mirtazapine, thì không được bắt đầu dùng lại mirtazapine cho bệnh nhân này ở mọi thời điểm.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Chế phẩm có chứa aspartam, có thể có hại cho những bệnh nhân bị phenylketon niệu.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Dữ liệu có hạn về sử dụng mirtazapine ở phụ nữ có thai không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Những nghiên cứu trên động vật cũng không thể hiện tác động gây quái thai có liên quan về mặt lâm sàng, tuy nhiên đã quan sát thấy độc tính trên sự phát triển.

Dữ liệu dịch tễ học đã gợi ý rằng việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là trong những tháng cuối thai kỳ, có thể làm tăng nguy cơ tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh PPHN). Mặc dù chưa có nghiên cứu nào điều tra mối liên quan của PPHN với điều trị mirtazapine, nhưng không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn này có tính đến cơ chế tác dụng liên quan (tăng nồng độ serotonin).

Nên thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng mirtazapine cho đến khi sinh, hoặc trong thời gian ngắn ngay trước khi sinh, nên theo dõi trẻ sau khi sinh để điều trị những tác động do ngưng thuốc có thể xảy ra.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Những nghiên cứu trên động vật và dữ liệu hạn chế trên người cho thấy mirtazapine được tiết vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ. Quyết định tiếp tục/ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng mirtazapine nên căn cứ vào lợi ích bú sữa mẹ đối với đứa trẻ và lợi ích của người mẹ khi điều trị bằng mirtazapine.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản phi lâm sàng trên động vật không cho thấy bất kỳ tác động nào đến khả năng sinh sản.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Mirtazapine có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Mirtazapine có thể làm giảm khả năng tập trung và sự tỉnh táo (đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị). Bệnh nhân nên tránh những công việc có khả năng gây nguy hiểm do cần đến sự tỉnh táo và tập trung tốt như lái xe cơ giới hoặc vận hành máy móc ở bất cứ thời điểm nào bị ảnh hưởng.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

- Không nên dùng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO. Ngược lại, ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng mirtazapine nên ngừng mirtazapine khoảng hai tuần trước khi điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Thêm vào đó, cũng giống như các SSRI, việc dùng đồng thời với các chất có hoạt tính serotonergic khác (L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, xanh methylen, SSRI, venlafaxin, lithium và các chế phẩm St. Johns Wort – Hypericum perforatum) có thể dẫn đến tỷ lệ mắc phải các chứng bệnh liên quan đến serotonin (hội chứng serotonin: xin xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”). Nên thận trọng và cần phải theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn khi những hoạt chất này được dùng kết hợp với mirtazapine.

- Mirtazapine có thể làm tăng đặc tính an thần của các benzodiazepin và các thuốc an thần khác (đặc biệt là hầu hết các thuốc chống loạn thần, các thuốc đối vận kháng histamine H1, các opioid). Nên thận trọng khi kê đơn những chế phẩm thuốc này với mirtazapine.

- Mirtazapine có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu. Do đó, nên khuyên những bệnh nhân này tránh dùng đồ uống chứa cồn trong khi điều trị bằng mirtazapine.

- Liều dùng mirtazapine 30 mg/lần/ngày làm tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê về INR (tỷ lệ bình thường hóa quốc tế) trên những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin. Do không thể loại trừ các tác động mạnh hơn khi sử dụng liều mirtazapine cao hơn nên cần phải theo dõi INR trong trường hợp dùng đồng thời warfarin và mirtazapine.

- Nguy cơ khoảng QT kéo dài và/hoặc loạn nhịp thất (ví dụ xoắn đỉnh) có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc làm kéo dài khoảng QTc (ví dụ một số thuốc chống loạn thần và kháng sinh) và trong trường hợp quá liều mirtazapine.

Tương tác dược động học

Carbamazepin và phenytoin, các chất cảm ứng CYP3A4 làm tăng độ thanh thải mirtazapine khoảng hai lần dẫn đến giảm nồng độ mirtazapine huyết tương trung bình tương ứng 60% và 45%. Khi carbamazepin hoặc bất cứ chất gây cảm ứng chuyển hóa gan nào khác (như rifampicin) được dùng chung với liệu pháp mirtazapine, có thể phải tăng liều mirtazapine. Khi ngừng dùng những thuốc này có thể cần giảm liều mirtazapine.

- Dùng đồng thời với ketoconazol, chất có khả năng ức chế CYP3A4 mạnh, sẽ làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong AUC của mirtazapine tương ứng khoảng 40% và 50%.

- Khi dùng chung cimetidin (chất ức chế yếu CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4) với mirtazapine, nồng độ huyết tương trung bình của mirtazapine có thể tăng trên 50%. Nên thận trọng và có thể phải giảm liều khi dùng đồng thời mirtazapine với các chất có khả năng ức chế CYP3A4, các chất ức chế HIV protease, các thuốc kháng nấm họ azol, erythromycin, cimetidin hoặc nefazodon. Các nghiên cứu về tương tác không thấy bất kỳ tác động dược động học nào có liên quan tới việc điều trị đồng thời mirtazapine với paroxetin, amitriptylin, risperidon hoặc lithium.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Phân loại phản ứng bất lợi theo tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), không rõ tần suất (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết					Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu), tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn nội tiết					Tiết hormon chống bài niệu không thích hợp, tăng prolactin máu (và các triệu chứng liên quan chứng đa tiết sữa và chứng vú to ở nam giới)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cân, tăng thêm ăn				Giảm natri huyết
Rối loạn tâm thần		Mơ bất thường, lú lẫn, lo âu, mất ngủ	Ác mộng, hưng cảm, bồn chồn, ảo giác, rối loạn tâm	Hung hăng	Ý nghĩ tự tử, hành vi tự tử, cuồng dâm

			thần vận động (gồm chứng nằm ngòì không yên, tăng vận động)		
Rối loạn thần kinh	Buồn ngủ, an thần, nhức đầu	Lờ đờ, chóng mặt, run, chứng hay quên	Dị cảm, rung chỉ, ngất	Giật rung cơ	Co giật, hội chứng serotonin, dị cảm ở miệng, rối loạn vận động
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp thể đứng	Hạ huyết áp		
Rối loạn tiêu hóa	Khô miệng	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, táo bón	Dị cảm ở miệng	Viêm tụy	Phù miệng, tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật				Tăng hoạt tính transaminase huyết thanh	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngoại ban			Hội chứng Stevens- Johnson, viêm da phỏng rộp, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toán và các triệu chứng toàn thân (Dress)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp, đau cơ, đau lưng			Tiêu cơ vân
Rối loạn thận và tiết niệu					Bí tiểu
Rối loạn toàn thân		Phù ngoại vi, mệt mỏi			Phù toàn thân, phù cục bộ
Xét nghiệm					Tăng creatinin kinase

36240

NG TY

IG MẠI Q

ĐỨC T

TP HỒ

Trẻ em

Các tác dụng không mong muốn thường được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em bao gồm: tăng cân, mày đay và tăng triglycerid máu.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm hiện tại về quá liều với chỉ mirtazapine cho thấy các triệu chứng thường nhẹ.

Đã có báo cáo về ức chế hệ thần kinh trung ương với mất phương hướng và an thần kéo dài, cùng với nhịp tim nhanh và tăng hoặc hạ huyết áp nhẹ. Tuy nhiên, có thể xảy ra những hậu quả nghiêm trọng hơn (bao gồm tử vong) khi dùng những liều cao hơn rất nhiều, đặc biệt là quá liều nhiều thuốc cùng lúc. Trong những trường hợp này cũng đã có báo cáo về khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh.

Các trường hợp quá liều cần được điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng thích hợp cho các chức năng sinh tồn. Cần thực hiện theo dõi điện tâm đồ. Cũng nên cân nhắc dùng than hoạt hoặc rửa dạ dày.

Trẻ em

Các hành động hợp lý như được mô tả cho người lớn nên được thực hiện trong trường hợp quá liều ở trẻ em.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm

Mã ATC: N06AX11

Cơ chế tác dụng

Mirtazapine là một thuốc đối kháng thụ thể α_2 tiền synap có tác dụng lên thần kinh trung ương, làm tăng sự dẫn truyền thần kinh noradrenergic và serotonergic trung ương. Sự gia tăng dẫn truyền thần kinh serotonergic qua các thụ thể 5-HT₁ trung gian đặc hiệu, do các thụ thể 5-HT₂ và 5-HT₃ bị chặn bởi mirtazapine. Cả hai đồng phân đối quang của mirtazapine được cho là góp phần vào hoạt tính chống trầm cảm, đồng phân đối quang S (+) chặn thụ thể α_2 và 5-HT₂ và đồng phân đối quang R (-) chặn thụ thể 5-HT₃.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Hoạt tính kháng histamine H₁ của mirtazapine liên quan đến đặc tính an thần của thuốc. Thực tế thuốc không có hoạt tính kháng cholinergic và ở liều điều trị, thuốc chỉ có rất ít ảnh hưởng đến hệ tim mạch.

Tác dụng của mirtazapine trên khoảng QTc được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược và moxifloxacin trên 54 người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng liều thông thường 45 mg và liều cao hơn liều điều trị là 75 mg. Mô hình hóa e-max tuyến tính gợi ý rằng sự kéo dài khoảng QTc vẫn ở dưới ngưỡng có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ em

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược cho bệnh nhân trẻ em từ 7 đến 18 tuổi với rối loạn trầm cảm chủ yếu (n=259) sử dụng liều linh hoạt trong 4 tuần đầu tiên (15-45 mg mirtazapine), sau đó sử dụng liều cố định (15, 30 hoặc 45 mg mirtazapine) trong 4 tuần nữa không thấy sự khác nhau đáng kể giữa mirtazapine và giả dược trên tất cả các tiêu chí chính và phụ. Tăng cân đáng kể (>7%) đã được quan sát thấy ở 48,8% bệnh nhân điều trị bởi mirtazapine so

sánh với 5,7%, bệnh nhân sử dụng giả dược. Mỡ máu (11,8% so với 8,8%) và tăng triglycerid máu (2,8% và 0%) cũng thường được ghi nhận.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng mirtazapine, hoạt tính mirtazapine được hấp thu tốt và nhanh chóng (sinh khả dụng khoảng 50%), đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng hai giờ. Thức ăn không ảnh hưởng tới dược động học của mirtazapine.

Phân bố

Tỷ lệ mirtazapine gắn với protein huyết tương khoảng 85%.

Chuyển hóa

Các đường biến đổi sinh học chính là khử methyl và oxy hóa, sau đó là liên hợp. Dữ liệu *in vitro* trên microsom gan người cho thấy các enzym cytochrom P450 bao gồm CYP2D6 và CYP1A2 tham gia vào sự hình thành chất chuyển hóa 8-hydroxy của mirtazapine, trong khi đó CYP3A4 được cho là tham gia vào sự hình thành các chất chuyển hóa N-demethyl và N-oxid. Chất chuyển hóa demethyl có hoạt tính dược lý và có cùng đặc tính dược động học với hợp chất gốc.

Thải trừ

Mirtazapine được chuyển hóa rộng rãi và được thải trừ qua nước tiểu và phân trong vài ngày. Thời gian bán thải trung bình là 20-40 giờ, đôi khi ghi nhận được thời gian bán thải dài hơn, lên đến 65 giờ, và thời gian bán thải ngắn hơn ở nam giới trẻ tuổi. Thời gian bán thải đủ để dùng thuốc một lần/ngày. Trạng thái cân bằng đạt được sau 3-4 ngày, sau đó không tích lũy thêm.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Mirtazapine có dược động học tuyến tính trong giới hạn liều khuyến cáo.

Đối tượng đặc biệt

Độ thanh thải mirtazapine có thể giảm do suy gan hoặc suy thận.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Nhà máy HDpharma EU - Công ty CP Dược VTYT Hải Dương

Địa chỉ: Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, Phường Cẩm Thượng, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương, Việt Nam