



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

MITARPIN 15 / MITARPIN 30 / MITARPIN 45

Thuốc này chỉ dùng cho đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phân tán trong miệng **MITARPIN 15** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Mirtazapin.....15 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể type 112, crospovidon, aspartam, hương trái cây (*nature identical flavouring substances, flavouring preparations, dextrose, maltodextrine, colloidal silica E551*), colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat.

Mỗi viên nén phân tán trong miệng **MITARPIN 30** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Mirtazapin.....30 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể type 112, crospovidon, aspartam, hương trái cây (*nature identical flavouring substances, flavouring preparations, dextrose, maltodextrine, colloidal silica E551*), colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat.

Mỗi viên nén phân tán trong miệng **MITARPIN 45** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Mirtazapin.....45 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể type 112, crospovidon, aspartam, hương trái cây (*nature identical flavouring substances, flavouring preparations, dextrose, maltodextrine, colloidal silica E551*), colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng

Mô tả sản phẩm:

MITARPIN 15: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, một mặt có chữ B, một mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

MITARPIN 30: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, tron, cạnh và thành viên lạnh lặn.

MITARPIN 45: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, tron, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị giai đoạn trầm cảm nặng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

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

Nhìn chung, mirtazapin 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 trầm cảm nên được điều trị trong một chu kỳ đầy đủ ít nhất là 6 tháng để đảm bảo không còn triệu chứng.

Nên ngừng điều trị mirtazapin từ từ để tránh hội chứng cai thuốc (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng 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 mirtazapin có thể giảm ở bệnh nhân bị suy thận trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút). Nên cân nhắc đến yếu tố đó khi kê đơn mirtazapin cho nhóm bệnh nhân này (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Suy gan

Độ thanh thải mirtazapin có thể giảm ở những bệnh nhân suy gan. Nên cân nhắc đến yếu tố đó khi kê đơn mirtazapin cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là suy gan nặng do chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Không nên dùng mirtazapin cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong hai nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn (xem mục “*Đặc tính dược lực học*”) và do các liên quan về độ an toàn của thuốc (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”, mục “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*” và mục “*Đặc tính dược lực học*”).

Cách dùng

Thời gian bán thải của mirtazapin là 20-40 giờ và do đó mirtazapin 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 mirtazapin thành hai liều nhỏ (một liều buổi sáng và một liều buổi tối, liều cao hơn nên uống vào buổi tối).

Nên dùng thuốc bằng đường uống. Viên phân tán trong miệng sẽ rã nhanh chóng và có thể nuốt được mà không cần nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Sử dụng đồng thời mirtazapin với các thuốc ức chế oxy hóa monoamin (monoamin oxidase – MAO) (xem mục “*Tương tác của thuốc*”).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Không nên dùng mirtazapin trong điều trị cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các hành vi liên quan đến tự tử (muru toan tự tử và ý nghĩ tự tử), và thù địch (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. Mặc dù vậy, 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 thiếu niên.

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

Trầm cảm liên quan đến nguy cơ gia tăng ý nghĩ tự tử, tự gây tổn thương và hành động tự tử (các sự kiện liên quan đến tự tử). Nguy cơ này kéo dài cho đến khi tình trạng bệnh thuyên giảm đáng kể. Do tình trạng bệnh có thể chưa được cải thiện trong những tuần đầu điều trị, nên bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi tình trạng bệnh thuyên giảm. Kinh nghiệm lâm sàng nói chung cho thấy nguy cơ tự tử có thể tăng trong những giai đoạn hồi phục ban đầu.

Những bệnh nhân với tiền sử có những sự kiện 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 muru toan tự tử, và cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp (meta – analysis) 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 nhỏ nhất viên nén phân tán trong miệng mirtazapin 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 mirtazapin, biểu hiện thường là chúng 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 mirtazapin. Trong báo cáo định kỳ sau lưu hành thuốc mirtazapin, chứng mất bạch cầu hạt cũng được báo cáo là 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 cần cảnh giác với các 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 mirtazapin, giống như các thuốc chống trầm cảm khác, nên dùng mirtazapin thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh. Nên ngừng điều trị trên những bệnh nhân xuất hiện các cơn động kinh hoặc tăng tần suất cơn động kinh.
- Suy gan: Sau khi uống một liều mirtazapin 15 mg, độ thanh thải mirtazapin 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 huyết tương trung bình của mirtazapin tăng khoảng 55%.
- Suy thận: Sau khi uống một liều mirtazapin 15 mg, trên những bệnh nhân suy thận trung bình (10 ml/phút $\leq$ độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq$ 10 ml/phút), độ thanh thải của mirtazapin giảm tương ứng là 30% và 50%, so với những người có chức năng thận bình thường. Nồng độ mirtazapin huyết tương trung bình 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 ml/phút $\leq$ độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút) so với nhóm đối chứng.
- Bệnh tim như rối loạn dẫn truyền, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim, vốn là những trường hợp phải thận trọng khi dùng và khi dùng chung với các thuốc khác.
- Hạ huyết áp.
- Đái tháo đường: Ở những bệnh nhân đái tháo đường, thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi sự kiểm soát đường huyết. Liều insulin và/hoặc thuốc gây hạ đường huyết đường uống 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; đồng thời có thể gia tăng những ý nghĩ hoang tưởng.
- Khi điều trị pha trầm cảm của rối loạn 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 mirtazapin ở bất kỳ bệnh nhân nào bắt đầu xuất hiện pha hưng cảm.
- Khi điều trị pha trầm cảm của rối loạn 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 mirtazapin ở bất kỳ bệnh nhân nào bắt đầu xuất hiện pha hưng cảm.
- Mặc dù mirtazapin không gây nghiện nhưng kinh nghiệm sau lưu hành thuốc 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 hạn chế. Trong những triệu chứng cai thuốc khác nhau đã được báo cáo, thường gặp nhất là chóng mặt, bồn chồn, lo sợ, nhức đầu và buồn nôn. Mặc dù những triệu chứng này đã được báo cáo là những triệu chứng cai thuốc nhưng chúng cũng có thể liên quan đến các bệnh tim ẩn khác. Nên ngừng điều trị bằng cách giảm liều mirtazapin từ từ như được khuyến nghị trong mục “*Liều dùng và cách dùng*”.
- Nên thận trọng với bệnh nhân rối loạn tiểu tiện 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 mirtazapin có hoạt tính khác cholinergic rất yếu).
- Chứng ngồi/nằm không yên: 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 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.
- Khi sử dụng mirtazapin trong giai đoạn hậu mãi, đã có báo cáo về các trường hợp khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh (Torsades de Pointes), nhịp nhanh thất và đột tử. Đa số các báo cáo xảy ra liên quan tới quá liều hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác về khoảng QT kéo dài, bao gồm cả việc dùng đồng thời với các thuốc làm kéo dài khoảng QTc (xem phần “*Tương tác của thuốc*” và phần “*Quá liều và cách xử trí*”). Cần thận trọng khi kê đơn mirtazapin 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 máu

Đã có báo cáo giảm natri máu khi sử dụng mirtazapin với tuần suất rất hiếm gặp, có thể do hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH). 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 máu.

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 (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs) với các chất có hoạt tính serotonergic khác (xem mục “*Tương tác, tương kỵ của thuốc*”). Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là tăng thân nhiệt, 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, cấu 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 mirtazapin. Việc điều trị với mirtazapin nên được ngừng nếu xảy ra các hội chứng này và bắt đầu liệu pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng. Kinh nghiệm sau lưu hành thuốc cho thấy hội chứng serotonin rất hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân chỉ điều trị bằng mirtazapin (xem mục “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*”).

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 mirtazapin, 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

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân, viêm da bong nước và hồng ban đa dạng, có thể đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng mirtazapin.

Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý về những phản ứng này, nên ngừng sử dụng mirtazapin ngay lập tức.

Nếu bệnh nhân đã tiến triển một trong những phản ứng này khi sử dụng mirtazapin, thì không được bắt đầu điều trị lại bằng mirtazapin ở bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Mannitol

Có thể cho tác dụng nhuận trường nhẹ.

Aspartam

MITARPIN 15 có chứa 6 mg aspartam trong mỗi 120 mg viên nén phân tán trong miệng.

MITARPIN 30 có chứa 12 mg aspartam trong mỗi 240 mg viên nén phân tán trong miệng.

MITARPIN 45 có chứa 18 mg aspartam trong mỗi 360 mg viên nén phân tán trong miệng.

Aspartam là nguồn dinh dưỡng giàu phenylalanin. Chất này có thể có hại nếu bệnh nhân mắc chứng phenylketon niệu, một rối loạn di truyền hiếm gặp gây tích lũy phenylalanin do cơ thể không thể đào thải nó như bình thường

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

Phụ nữ có thai

Dữ liệu có hạn về sử dụng mirtazapin 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 (xem mục “*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*”).

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là vào cuối thai kỳ, có thể làm gia tăng nguy cơ tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN). Mặc dù chưa có nghiên cứu nào điều tra mối liên quan của PPHN với mirtazapin, không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn này khi suy xét đến cơ chế tác dụng liên quan (tăng nồng độ serotonin).

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

Phụ nữ cho con bú

Những nghiên cứu trên động vật và dữ liệu có hạn trên người cho thấy mirtazapin được tiết vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang bú sau một thời gian phơi nhiễm với thuốc. Quyết định tiếp tục/ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng mirtazapin nên căn cứ vào lợi ích bú sữa mẹ đối với đứa trẻ và lợi ích của người mẹ khi điều trị bằng mirtazapin.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu phi lâm sàng về độc tính sinh sản ở động vật cho thấy không có bất kỳ ảnh hưởng nào đối với khả năng sinh sản.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

– Không nên dùng đồng thời mirtazapin với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau ngừng dùng thuốc ức chế MAO. Ngược lại, ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng mirtazapin nên ngừng mirtazapin khoảng hai tuần trước khi điều trị bằng thuốc ức chế MAO (xem mục “*Chống chỉ định*”).

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, SSRIs, venlafaxin, lithium và các chế phẩm của St. John’s Wort – Hypericum perforatum) có thể dẫn đến tỷ lệ mắc phải các tác dụng liên quan đến serotonin (hội chứng serotonin: 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 mirtazapin.

- Mirtazapin 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 kháng histamin H1, các opioid). Nên thận trọng khi kê đơn những chế phẩm thuốc này với mirtazapin.
- Mirtazapin 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 mirtazapin.
- Liều dùng mirtazapin 30 mg/lần/ngày làm tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê INR (tỷ lệ bình thường hóa quốc tế - International Normalized Ratio) trên những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin. Do không thể loại trừ các tác động mạnh hơn khi sử dụng liều mirtazapin cao hơn nên cần phải theo dõi INR trong trường hợp dùng đồng thời warfarin và mirtazapin.
- 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 GTc (ví dụ một số thuốc chống loạn thần và kháng sinh) và trong trường hợp quá liều mirtazapin.

Tương tác dược động học

- Carbamazepin và phenytoin, các chất cảm ứng CYP3A4 làm tăng độ thanh thải mirtazapin khoảng hai lần dẫn đến giảm nồng độ mirtazapin 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 mirtazapin, có thể phải tăng liều mirtazapin. Khi ngừng dùng những thuốc này có thể cần giảm liều mirtazapin.
- Dùng đồng thời với ketoconazol, chất có khả năng ức chế CYP3A4, sẽ làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong AUC của mirtazapin tương ứng khoảng 40% và 50%.
- Khi dùng chung cimetidin (chất ức chế yếu CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4) với mirtazapin, nồng độ huyết tương trung bình của mirtazapin có thể tăng trên 50%. Nên thận trọng và có thể phải giảm liều khi dùng đồng thời mirtazapin với các chất có khả năng ức chế CYP3A4, các chất ức chế HIV protease, các thuốc kháng nấm 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 mirtazapin với paroxetin, amitriptylin, risperidon hoặc lithium.

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Nghiên cứu về tương tác 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân, viêm da bong nước và hồng ban đa dạng đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng mirtazapin (xin xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Bệnh nhân trầm cảm có nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh. Do đó, đôi khi khó xác định triệu chứng nào của bệnh và triệu chứng nào gây ra do điều trị bằng mirtazapin.

Những tác dụng phụ được báo cáo thường gặp nhất, xảy ra >5% bệnh nhân điều trị bằng mirtazapin trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược (xem dưới đây) là buồn ngủ, an thần, khô miệng, tăng cân, tăng thèm ăn, chóng mặt và mệt mỏi.

Tất cả các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược (bao gồm những chỉ định khác ngoài rối loạn trầm cảm nặng) đều được đánh giá tác dụng phụ của mirtazapin. Phân tích tổng hợp 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên đến 12 tuần, trên 1501 bệnh nhân (134 người-năm) dùng liều mirtazapin lên đến 60 mg và 850 bệnh nhân (79 người-năm) dùng giả dược. Pha mở rộng của những thử nghiệm này đã được loại trừ để đảm bảo khả năng có thể so sánh được với trị liệu bằng giả dược.

Bảng 1 thể hiện tỷ lệ các tác dụng phụ được phân loại trong các thử nghiệm lâm sàng xuất hiện thường xuyên hơn có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị bằng mirtazapin so với giả dược, cùng với những tác dụng phụ trong báo cáo tự phát. Tần suất tác dụng phụ trong báo cáo tự phát được tính dựa trên tỷ lệ báo cáo những sự kiện này trong các nghiên cứu lâm sàng. Tần suất tác dụng phụ trong báo cáo tự phát mà không quan sát thấy trên bệnh nhân nào trong các bệnh nhân tham gia thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược được phân loại vào nhóm “Chưa biết”.

Tần suất được phân loại như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), Thường gặp (1/10 > ADR ≥ 1/100), Ít gặp (1/100 > ADR ≥ 1/1000), Hiếm gặp (1/1000 > ADR ≥ 1/10000), Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), Chưa rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa rõ	Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu do thiếu máu bất sản) (xem thêm phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”) Tăng bạch cầu ái toan.
Rối loạn nội tiết	Chưa rõ	Tiết hormon chống bài niệu không thích hợp Sự tăng prolactin máu (và các triệu chứng liên quan đến tiết sữa và vú to ở nam giới).
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Tăng cân ¹ . Tăng thèm ăn ¹
	Chưa rõ	Giảm natri máu
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mơ bất thường. Lú lẫn. Lo âu ^{2,5} . Mất ngủ ^{3,5}
	Ít gặp	Ác mộng ² . Hưng cảm. Bồn chồn ² . Ảo giác. Rối loạn tâm thần vận động (gồm chứng nằm ngòai không yên, tăng vận động).
	Hiếm gặp	Hung hăng
	Chưa rõ	Ý nghĩ tự tử ⁶ . Hành vi tự tử ⁶ . Bệnh mộng du
	Rất thường gặp	Buồn ngủ ^{1,4} . An thần ^{1,4} . Nhức đầu ²

Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Thờ ơ ¹ . Chóng mặt. Run rẩy. Mất trí nhớ ⁷
	Ít gặp	Dị cảm ² . Rung chi. Ngất
	Hiếm gặp	Động kinh rung giật cơ
	Chưa rõ	Cơ giật (chấn thương). Hội chứng serotonin. Dị cảm ở miệng. Chứng loạn vận ngôn
Rối loạn mạch	Thường gặp	Hạ huyết áp (tư thế)
	Ít gặp	Hạ huyết áp ²
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Khô miệng
	Thường gặp	Táo bón ¹ . Buồn nôn ³ . Tiêu chảy ² . Nôn ²
	Ít gặp	Dị cảm ở miệng
	Hiếm gặp	Viêm tụy
	Chưa rõ	Phù miệng. Tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Tăng hoạt tính transaminase huyết thanh
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Ban đỏ ²
	Chưa rõ	Hội chứng Stevens-Johnson. Viêm da bong nước. Hồng ban đa dạng. Hoại tử biểu bì nhiễm độc. Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau khớp. Đau cơ. Đau lưng ¹
	Chưa rõ	Tiêu cơ vân
Rối loạn thận và nước tiểu	Chưa rõ	Bí tiểu
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Phù ngoại vi ¹ . Mệt mỏi
	Chưa rõ	Phù toàn thân. Phù cục bộ
Xét nghiệm	Chưa rõ	Tăng creatinin kinase

¹ Trong các thử nghiệm lâm sàng, những tác dụng phụ này xảy ra với tần suất thường xuyên hơn và có ý nghĩa thống kê trong thời gian điều trị bằng mirtazapin so với giả dược.

² Trong các thử nghiệm lâm sàng, những tác dụng phụ này xảy ra trong quá trình điều trị bằng giả dược thường xuyên hơn so với mirtazapin, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

³ Trong các thử nghiệm lâm sàng, những tác dụng phụ này xảy ra trong quá trình điều trị bằng giả dược thường xuyên hơn so với mirtazapin.

⁴ Ghi chú: Nhìn chung giảm liều không làm giảm buồn ngủ/an thần nhưng có thể làm mất hiệu quả điều trị.

⁵ Nhìn chung tùy thuộc vào loại thuốc chống trầm cảm được dùng khi điều trị, lo âu và mất ngủ (có thể là triệu chứng của trầm cảm) có thể xuất hiện hoặc trở nên trầm trọng hơn. Khi điều trị bằng mirtazapin, đã có báo cáo về sự xuất hiện hoặc diễn biến xấu hơn của chứng lo âu và mất ngủ.

⁶ Đã có báo cáo về những trường hợp có ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử trong quá trình điều trị bằng mirtazapin hoặc khi mới ngừng dùng thuốc (xem mục “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

⁷ Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Các xét nghiệm cận lâm sàng trong những thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy sự tăng nhẹ các chỉ số enzyme transaminase và gamma-glutamyltransferase (tuy nhiên tác dụng phụ liên quan đến việc dùng mirtazapin không được báo cáo có ý nghĩa thống kê nhiều hơn so với giả dược).

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Các tác dụng không mong muốn thường được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em bao gồm: tăng cân, mảy đay và tăng triglycerid máu (cũng xem mục “*Đặc tính dược lực học*”).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng nghi ngờ có hại của thuốc sau khi được lưu hành là rất quan trọng, điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế cần phải báo cáo bất kỳ phản ứng nghi ngờ có hại nào qua hệ thống của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI &ADR Quốc gia).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm hiện tại về quá liều mirtazapin cho thấy các triệu chứng thường nhẹ. Đã có báo cáo về ức chế hệ thần kinh trung ương với mất định 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 hoặc xoắn đỉnh (Torsade de Pointes).

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. Cân nhắc việc sử dụng than hoạt và rửa dạ dày để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu trong đường tiêu hóa nếu bệnh nhân còn tỉnh táo. Chống chỉ định dùng ipeca để gây nôn. Xử trí tụt huyết áp (nếu có) bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% (10 - 20 ml/kg), dùng thuốc vận mạch (dopamin hoặc noradrenalin). Theo dõi tim, huyết áp, chức năng hệ thần kinh trung ương, enzym gan. Theo dõi tình trạng mất nước, điện giải nếu có nôn, tiêu chảy nhiều

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Những hành động thích hợp như được mô tả ở người lớn nên được thực hiện trong trường hợp quá liều ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm.

Mã ATC: N06AX11.

Cơ chế tác dụng

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

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Hoạt tính đối kháng histamin H1 của mirtazapin có liên quan đến tính chất an thần của thuốc. Thực tế thuốc hầu như không có hoạt tính kháng cholinergic và ở liều điều trị, thuốc chỉ có rất ít ảnh hưởng (ví dụ: hạ huyết áp thể đứng) đến hệ tim mạch.

Tác dụng của mirtazapin trên khoảng QTc được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược và moxifloxacin trên 54 tình nguyện viên khỏe mạnh sử dụng liều thông thường là 45 mg và liều trên liều điều trị là 75 mg. Mô hình tuyến tính e-max gợi ý rằng việc kéo dài khoảng QTc vẫn nằm dưới ngưỡng kéo dài có ý nghĩa lâm sàng (xem mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở trẻ em từ 7 đến 18 tuổi mắc bệnh trầm cảm (n = 259) sử dụng liều linh hoạt trong 4 tuần đầu tiên (15 – 45 mg mirtazapin), sau đó sử dụng liều cố định (15, 30 hoặc 45 mg mirtazapin) trong 4 tuần khác, không thấy sự khác nhau đáng kể giữa mirtazapin và giả dược ở tiêu chí chính và các tiêu chí phụ. Tăng cân đáng kể ($\geq 7\%$) đã được quan sát thấy ở 48,8% bệnh nhân điều trị bởi mirtazapin so sánh với 5,7% bệnh nhân sử dụng giả dược. Mày đay (11,8% so với 6,8%) và tăng triglycerid máu (2,9% và 0%) cũng thường được ghi nhận.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Phân bố

Tỷ lệ mirtazapin 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 quá trình hình thành chất chuyển hóa 8-hydroxy của mirtazapin, 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 mẹ.

Thải trừ

Mirtazapin được chuyển hóa rộng khắp và được thải trừ qua nước tiểu và phân trong vài ngày. Thời gian bán thải trung bình 20 – 40 giờ, đôi khi ghi nhận được thời gian bán thải dài hơn, lên đến 65 giờ, và ở nam giới trẻ tuổi cũng đã quan sát thấy thời gian bán thải ngắn hơn. Thời gian bán thải đủ để dùng thuốc một lần/ngày. Nồng độ ổn định đạt được sau 3 – 4 ngày, sau đó không tích lũy thêm.

Dược động học tuyến tính/phi tuyến tính

Mirtazapin có dược động học tuyến tính trong giới hạn liều khuyến nghị.

Nhóm dân số đặc biệt

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào trên người trong các nghiên cứu về tính an toàn dược học, độc tính khi dùng liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư, độc tính đối với sự sinh sản và phát triển.

Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột cống và thỏ, không quan sát thấy tác dụng gây quái thai. Khi dùng toàn thân liều cao gấp hai lần liều điều trị tối đa cho người, tỷ lệ trứng chết sau khi làm tổ tăng, trọng lượng chuột cống khi mới sinh giảm, và tỷ lệ chuột cống non sống sót sau ba ngày đầu bú sữa giảm.

Mirtazapin không gây độc tính gen trong một loạt các thử nghiệm về đột biến gen và tổn hại nhiễm sắc thể và DNA. Các khối u tuyến giáp được tìm thấy trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột cống và các khối u tế bào gan tìm thấy trong nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt được xem là những đáp ứng chuyên biệt theo loài, không do độc tính gen liên quan tới điều trị dài hạn với liều cao các thuốc gây cảm ứng enzyme gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vỉ Al/Al. Hộp 01 vỉ x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vỉ Al/Al. Hộp 02 vỉ x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vỉ Al/Al. Hộp 03 vỉ x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vỉ Al/Al. Hộp 05 vỉ x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.



HẠN DÙNG

30 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.

Địa chỉ: Số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 02743 769 606 Fax: 02743 769 601

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.

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

Bình Dương, ngày 24 tháng 05 năm 2023

TỔNG GIÁM ĐỐC



LƯƠNG ĐĂNG KHOA