

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**



## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC MIRTA-5A 30MG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ  
Đề xa tầm tay trẻ em

### **Thành phần công thức thuốc:**

Mỗi viên nén bao phim Mirta-5A 30mg chứa:

Thành phần dược chất: Mirtazapin 30 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể M112, Cellactose 80, Crospovidon XL10, Magnesi stearat, Silicon dioxyd, Opadry AMB (PVA, Titanium dioxyd, Talc, Lecithin, Xanthan gum).

**Dạng bào chế:** Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt trơn

### **Chỉ định:**

Mirtazapin được chỉ định ở người lớn để điều trị trầm cảm.

### **Liều dùng:**

#### **Người lớn**

Liều hàng ngày hiệu quả thường từ 15 đến 45 mg; liều khởi đầu là 15 hoặc 30 mg. Mirtazapin bắt đầu phát huy tác dụng sau 1 – 2 tuần điều trị. Điều trị với liều thích hợp sẽ có hiệu quả trong vòng 2 – 4 tuần. Nếu chưa đáp ứng đủ, có thể tăng tới liều tối đa. Nếu không có hiệu quả trong vòng 2 – 4 tuần nữa, nên ngưng điều trị.

Bệnh nhân trầm cảm nên được điều trị trong thời gian ít nhất 6 tháng để đảm bảo không còn triệu chứng.

Nên ngưng điều trị bằng mirtazapin dần để tránh các triệu chứng cai thuốc.

#### **Người cao tuổi**

Liều khuyến cáo tương tự như đối với người lớn. Ở những bệnh nhân cao tuổi, việc tăng liều nên được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ để suy luận đáp ứng phù hợp và an toàn.

#### **Trẻ em**

Không nên sử dụng mirtazapin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì hiệu quả không được chứng minh trong hai thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn và vì những lo ngại về tính an toàn.

#### **Suy thận**

Độ thanh thải của mirtazapin có thể giảm ở bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin < 40 ml / phút). Điều này nên được tính đến khi kê đơn mirtazapin cho nhóm bệnh nhân này.

#### **Suy gan**

Độ thanh thải của mirtazapin có thể giảm ở bệnh nhân suy gan. Điều này nên được tính đến khi kê đơn mirtazapin cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là suy gan nặng, vì bệnh nhân suy gan nặng chưa được khảo sát.

### **Cách dùng:**

Mirtazapin có thời gian bán hủy 20 – 40 giờ và do đó dùng một lần mỗi ngày là phù hợp.

Nên dùng tốt nhất là một liều vào ban đêm trước khi đi ngủ. Cũng có thể chia liều mirtazapin làm hai lần (một lần vào buổi sáng và một lần vào ban đêm, nên dùng phần liều cao hơn vào ban đêm).

Uống cùng với nước, không nhai thuốc.

### **Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với mirtazapin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời mirtazapin với các chất ức chế monoamin oxydase (MAO).

### **Cảnh báo và thận trọng:**



### Trẻ em

Không nên sử dụng mirtazapin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Các hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự tử và suy nghĩ tự tử) và thái độ thù địch (chủ yếu là hung hăng, hành vi chống đối và tức giận) thường được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với những người được điều trị bằng giả dược. Nếu dựa trên nhiều câu lâm sàng, quyết định điều trị vẫn được đưa ra, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của các triệu chứng muốn tự tử. Ngoài ra, thiếu dữ liệu an toàn dài hạn liên quan đến tăng trưởng, trưởng thành và phát triển nhận thức và hành vi ở trẻ em và thanh thiếu niên.

### Tự tử/ suy nghĩ tự tử / hoặc tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu hơn.

Trầm cảm có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất hiện suy nghĩ tự tử, tự làm hại bản thân và tự tử (các biến cố liên quan đến tự tử). Nguy cơ này vẫn tồn tại cho đến khi thuyên giảm đáng kể. Vì sự cải thiện có thể không xảy ra sau vài tuần đầu điều trị, nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân cho đến khi có sự cải thiện. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ tự tử có thể tăng lên trong giai đoạn đầu hồi phục.

Bệnh nhân có tiền sử liên quan đến tự tử hoặc những người có biểu hiện ý nghĩ tự tử đáng kể trước khi bắt đầu điều trị sẽ có nguy cơ tự tử hoặc cố gắng tự tử cao hơn và nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược của thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân trưởng thành bị rối loạn tâm thần cho thấy tăng nguy cơ xuất hiện hành vi tự tử với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Giám sát chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt là những người có nguy cơ cao nên đi kèm điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, nhất là trong điều trị sớm và sau khi thay đổi liều. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu hơn, hành vi tự tử hoặc suy nghĩ tự tử và thay đổi bất thường trong hành vi, nên đến cơ sở y tế ngay lập tức nếu có các triệu chứng này.

Liên quan đến nguy cơ tự tử, đặc biệt là vào lúc bắt đầu điều trị, chỉ nên đưa cho bệnh nhân số lượng thuốc giới hạn phù hợp để quản lý bệnh nhân, để giảm nguy cơ quá liều.

### Suy tủy xương

Suy tủy xương thường xuất hiện dưới dạng giảm bạch cầu hạt hoặc mất bạch cầu hạt, đã được báo cáo trong quá trình điều trị với mirtazapin. Mất bạch cầu hạt có hồi phục đã được báo cáo là trường hợp hiếm gặp trong các nghiên cứu lâm sàng với mirtazapin. Trong giai đoạn đưa mirtazapin ra thị trường, các trường hợp mất bạch cầu hạt rất hiếm gặp đã được báo cáo, chủ yếu là có thể hồi phục, nhưng trong một số trường hợp đã gây tử vong. Các trường hợp tử vong chủ yếu liên quan đến bệnh nhân trên 65 tuổi. Bác sĩ nên cảnh giác các triệu chứng như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc các dấu hiệu nhiễm trùng khác; khi các triệu chứng như vậy xảy ra, nên ngưng thuốc và xét nghiệm công thức máu.

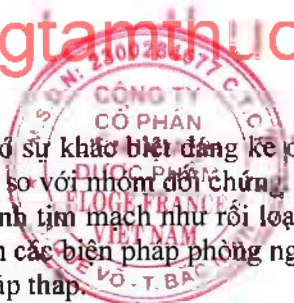
### Vàng da

Nên ngưng thuốc nếu xảy ra vàng da.

### Các trường hợp cần theo dõi

Dùng thuốc cẩn thận, theo dõi thường xuyên và chặt chẽ ở những bệnh nhân:

- Hội chứng động kinh và hội chứng não thực thể: Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng cho thấy rất hiếm khi điều trị động kinh bằng mirtazapin, như với các thuốc chống trầm cảm khác, nên sử dụng thận trọng mirtazapin ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh. Nên ngừng điều trị ở bất kỳ bệnh nhân nếu xuất hiện co giật, hoặc tăng tần suất co giật.
- Suy gan: Sau khi uống một liều mirtazapin 15 mg, độ thanh thải của mirtazapin giảm khoảng 35% ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình so với các bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ mirtazapin trung bình trong huyết tương tăng khoảng 55%.
- Suy thận: Sau khi uống một liều duy nhất mirtazapin 15 mg, ở những bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút), độ thanh thải của mirtazapin giảm tương ứng khoảng 30% và 50 %, so với các đối tượng bình thường. Nồng độ trung bình trong huyết tương của mirtazapin lần lượt tăng khoảng 55% và 115%.



Không có sự khác biệt đáng kể ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút) so với nhóm đối chứng.

- Các bệnh tim mạch như rối loạn dẫn truyền, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim gần đây, nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa thông thường và cẩn thận khi dùng thuốc đồng thời.

- Huyết áp thấp.

- Đái tháo đường: Ở bệnh nhân tiểu đường, thuốc chống trầm cảm có thể thay đổi kiểm soát đường huyết. Có thể cần phải được điều chỉnh insulin và / hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống và nên theo dõi chặt chẽ.

Giống như các thuốc chống trầm cảm khác, cần lưu ý những điều sau:

- Có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng loạn thần khi thuốc chống trầm cảm được dùng cho bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần khác; có thể tăng suy nghĩ hoang tưởng.

- Khi giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực được điều trị, có thể chuyển thành giai đoạn hưng cảm. Bệnh nhân có tiền sử hưng cảm / hưng cảm nhẹ nên được theo dõi chặt chẽ. Nên ngưng mirtazapin ở bất kỳ bệnh nhân nào khi bước vào giai đoạn hưng cảm.

- Mặc dù mirtazapin không gây nghiện, nhưng kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường cho thấy việc ngưng điều trị đột ngột sau thời gian dài dùng thuốc đôi khi có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc. Phần lớn các phản ứng cai thuốc nhẹ và tự giới hạn. Trong số các triệu chứng cai thuốc được báo cáo thì chóng mặt, kích động, lo lắng, đau đầu và buồn nôn thường gặp nhất. Mặc dù được báo cáo như các triệu chứng cai thuốc, nhưng nên nhận biết rằng những triệu chứng này có thể liên quan đến bệnh đang mắc phải. Khuyến cáo nên ngưng điều trị bằng mirtazapin dần dần.

- Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn tiểu tiện như phì đại tuyến tiền liệt và ở những bệnh nhân mắc bệnh tăng nhãn áp góc hẹp cấp và tăng áp lực nội nhãn (mặc dù có rất ít vấn đề xảy ra do mirtazapin vì hoạt tính kháng cholinergic rất yếu).

- Hội chứng Akathisia / bồn chồn tâm trí: Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm có liên quan đến sự tiến triển hội chứng akathisia, đặc trưng bởi sự bồn chồn hoặc khó chịu và cần phải di chuyển thường đi kèm với việc không thể ngồi hoặc đứng yên. Điều này rất có thể xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân tiến triển các triệu chứng này, tăng liều có thể gây bất lợi.

- Các trường hợp kéo dài khoảng QT, Torsade de Pointes, nhịp nhanh thất và đột tử, đã được báo cáo trong quá trình sử dụng mirtazapin sau khi đưa ra thị trường. Phần lớn các báo cáo xảy ra liên quan đến quá liều hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác kéo dài QT, bao gồm cả việc sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài QTc. Cẩn thận trọng khi dùng mirtazapin ở những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch hoặc có tiền sử gia đình kéo dài khoảng QT, và sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết là kéo dài khoảng QTc.

#### *Hạ natri máu*

Hạ natri máu, có thể do bài tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (SIADH), đã được báo cáo rất hiếm gặp khi sử dụng mirtazapin. Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ, như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân điều trị đồng thời với các loại thuốc được biết là gây hạ natri máu.

#### **Hội chứng serotonin**

Tương tác với các hoạt chất serotonergic: hội chứng serotonin có thể xảy ra khi các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) được sử dụng đồng thời với các chất có hoạt tính serotonergic khác. Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là thân nhiệt cao, cứng khớp, giật rung cơ, mất ổn định tự chủ với các biến động nhanh chóng của các dấu hiệu sinh tồn, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm nhầm lẫn, khó chịu và kích động cực độ tiến triển đến mê sảng và hôn mê. Cẩn thận trọng và theo dõi trên lâm sàng chặt chẽ hơn khi các hoạt chất này được kết hợp với mirtazapin. Nên ngưng điều trị bằng mirtazapin nếu các biến cố này xảy ra và bắt đầu điều trị triệu chứng. Từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, hội chứng serotonin rất hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng mirtazapin đơn thuần.

#### *Người cao tuổi*



Người cao tuổi thường nhạy cảm hơn, đặc biệt là liên quan đến các tác dụng không mong muốn của thuốc chống trầm cảm. Trong quá trình nghiên cứu với mirtazapin, ở bệnh nhân cao tuổi không thấy tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác.

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

#### **Phụ nữ có thai**

Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng mirtazapin ở phụ nữ mang thai không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào liên quan đến lâm sàng, tuy nhiên phát triển độc tính đã được quan sát thấy.

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt ở những tháng cuối thai kỳ, có thể làm tăng nguy cơ tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN). Mặc dù không có nghiên cứu nào khảo sát sự liên quan của PPHN với việc sử dụng mirtazapin, nhưng không thể loại trừ nguy cơ này khi tính đến cơ chế hoạt động liên quan (tăng nồng độ serotonin).

Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai. Nếu sử dụng mirtazapin cho đến khi hoặc ngay trước khi sinh, khuyến cáo nên theo dõi trẻ sau sinh do các tác động do ngưng thuốc có thể xảy ra.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Các nghiên cứu trên động vật và dữ liệu hạn chế trên người cho thấy mirtazapin bài tiết trong sữa mẹ với lượng rất nhỏ. Nên tính đến lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ và lợi ích của mirtazapin đối với người mẹ khi quyết định tiếp tục / ngừng cho con bú hay tiếp tục / ngừng điều trị bằng mirtazapin.

#### **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Mirtazapin có ảnh hưởng nhỏ hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Mirtazapin có thể làm giảm sự tập trung và sự tỉnh táo (đặc biệt là trong giai đoạn điều trị). Bệnh nhân nên tránh thực hiện các nhiệm vụ có thể gây nguy hiểm, đòi hỏi sự tỉnh táo và tập trung cao, như lái xe cơ giới hoặc vận hành máy móc tại những thời điểm có thể bị ảnh hưởng.

#### **Tương tác của thuốc**

Tương tác dược lực học

- Không nên dùng mirtazapin đồng thời với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế MAO. Theo cách ngược lại, nên điều trị bằng thuốc ức chế MAO hơn hai tuần trước khi bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapin. Ngoài ra, như với các SSRI, việc phối hợp với các hoạt chất serotonergic khác (L-tryptophan, các triptan, tramadol, linezolid, xanin methylen, các SSRI, venlafaxine, lithium và các chế phẩm St. John's Wort - Hypericum perforatum) có thể dẫn đến tỷ lệ ảnh hưởng có liên quan đến serotonin. Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn khi các hoạt chất này được kết hợp với mirtazapin.
- Mirtazapin có thể làm tăng các đặc tính an thần của các thuốc nhóm benzodiazepin và các thuốc an thần khác (đáng chú ý nhất là thuốc chống loạn thần, thuốc đối kháng kháng histamine H1, các opioid). Cần thận trọng khi các sản phẩm thuốc này được kê đơn cùng với mirtazapin.
- Mirtazapin có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu. Do đó, khuyến bệnh nhân tránh đồ uống có cồn trong khi dùng mirtazapin.
- Dùng mirtazapin liều 30 mg x 1 lần/ ngày làm tăng chỉ số đông máu (INR) có ý nghĩa thống kê, ở những đối tượng được điều trị bằng warfarin. Vì với liều cao hơn mirtazapin, không thể loại trừ các tác dụng nặng hơn, nên theo dõi chỉ số INR trong trường hợp điều trị đồng thời warfarin với mirtazapin.
- Nguy cơ kéo dài QT và / hoặc rối loạn nhịp thất (ví dụ: Torsade de Pointes) có thể tăng lên khi sử dụng thuốc đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QTc (ví dụ như một số thuốc chống loạn thần và kháng sinh).



**Tương tác dược động học**

- Carbamazepine và phenytoin, chất gây cảm ứng CYP3A4, làm tăng độ thanh thải mirtazapin khoảng gấp đôi, dẫn đến giảm nồng độ mirtazapin trong huyết tương tương ứng là 60% và 45%. Khi carbamazepine hoặc bất kỳ chất gây cảm ứng chuyển hóa gan nào khác (như rifampicin) được dùng chung với mirtazapin, có thể phải tăng liều mirtazapin. Nếu ngưng điều trị bằng các thuốc này, có thể cần phải giảm liều mirtazapin.
- Dùng đồng thời với ketoconazole – chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của mirtazapin tương ứng khoảng 40% và 50%.
- Khi dùng đồng thời cimetidine (chất ức chế yếu CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4) với mirtazapin, nồng độ trung bình của mirtazapin trong huyết tương có thể tăng hơn 50%. Cần thận trọng và có thể phải giảm liều khi dùng chung mirtazapin với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, thuốc ức chế protease HIV, thuốc chống nấm azole, erythromycin, cimetidine hoặc nefazodone.
- Các nghiên cứu tương tác không chỉ ra bất kỳ tác dụng dược động học nào có liên quan đến điều trị đồng thời mirtazapin với paroxetine, amitriptyline, risperidone hoặc lithium.

**Trẻ em**

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

**Tác dụng không mong muốn (ADR):**

Những bệnh nhân trầm cảm biểu hiện một số triệu chứng đi kèm với triệu chứng chính của bệnh. Do đó, đôi khi rất khó để xác định triệu chứng nào là do bệnh trầm cảm và triệu chứng nào là do điều trị với mirtazapin gây ra.

Những tác dụng phụ thường gặp nhất trên 5% bệnh nhân được điều trị với mirtazapin trong những thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược, đã được báo cáo như buồn ngủ, an thần, khô miệng, tăng cân, thèm ăn, chóng mặt và mệt mỏi.

Tất cả các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả dược ở bệnh nhân (bao gồm các chỉ định khác ngoài rối loạn trầm cảm), đã được đánh giá là có gây ra tác dụng không mong muốn do Mirtazapin. Phân tích tổng hợp đã nghiên cứu trên 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên tới 12 tuần, 1501 bệnh nhân (134 năm/người) uống liều mirtazapin trên 60 mg và 850 bệnh nhân (79 năm/người) uống giả dược. Các giai đoạn mở rộng của các thử nghiệm này đã được loại trừ để duy trì khả năng so sánh với điều trị bằng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng thường có ý nghĩa thống kê trong suốt quá trình điều trị bằng mirtazapin hơn giả dược, kết hợp với những tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát. Tần suất các tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát dựa trên tỷ lệ báo cáo của các tác dụng không mong muốn này trong thử nghiệm lâm sàng. Đối với những trường hợp tần suất các tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát không nằm trong thử nghiệm ngẫu nhiên trên bệnh nhân có đối chứng giả dược đã được sử dụng mirtazapin, được phân loại là “không rõ tần suất”.

**Rối loạn máu và hệ bạch huyết:**

Không rõ tần suất: Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thiếu máu bất sản), tăng bạch cầu ái toan.

**Rối loạn nội tiết**

Không rõ tần suất: Bài tiết hormone chống bài niệu không thích hợp

**Rối loạn chuyển hóa và chất dinh dưỡng**

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ): Thèm ăn<sup>1</sup>; tăng cân<sup>1</sup>

Không rõ tần suất: Hạ natri máu

**Rối loạn tâm thần**

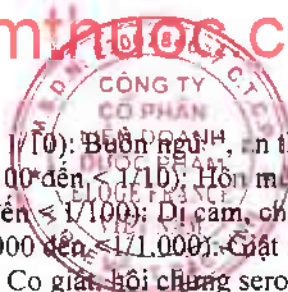
Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Giác mơ bất thường, nhảm lẫn, lo lắng<sup>2,5</sup>, mất ngủ<sup>3,5</sup>

Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ): Ác mộng<sup>2</sup>, Hưng cảm, kích động<sup>2</sup>, ảo giác, tâm lý bồn chồn (bao gồm chứng đứng ngồi không yên, tăng động)

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ): Hiếu chiến

Không rõ tần suất: Có ý nghĩ tự sát<sup>6</sup>, Hành vi tự sát<sup>6</sup>

**Rối loạn hệ thần kinh**



Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ): Buồn ngủ<sup>4</sup>, an thần<sup>1,4</sup>, nhức đầu<sup>2</sup>  
Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Hôn m<sup>1</sup>, chóng mặt, rùng mình  
Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ): Dí cảm, chứng đau cẳng chân khi bất động, ngất  
Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ): Cuật rung cơ  
Không rõ tần suất: Co giật, hội chứng serotonin, mất vị giác, chứng khó tiêu

**Rối loạn tim:**

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Hạ huyết áp thể đứng  
Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ): Hạ huyết áp<sup>2</sup>

**Rối loạn dạ dày ruột**

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ): Khô miệng  
Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Táo bón<sup>1</sup>, buồn nôn<sup>3</sup>, tiêu chảy<sup>2</sup>, ợi mửa<sup>2</sup>  
Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ): Giảm vị giác  
Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ): Viêm tụy  
Không rõ tần suất: Phù miệng, tăng tiết nước bọt

**Rối loạn gan mật:**

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ): Tăng hoạt hóa enzyme transaminase trong huyết tương

**Rối loạn da và mô dưới da**

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Ngoại ban<sup>2</sup>  
Không rõ tần suất: Hội chứng Stevens- Johnson -Viêm da cơ địa, phát ban đỏ, hoại tử biểu bì độc tố.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Đau khớp, đau cơ, đau lưng<sup>1</sup>  
Không rõ tần suất: Tiêu cơ vân

**Rối loạn thận và tiết niệu**

Không rõ tần suất: Bí tiểu

**Rối loạn tổng quát**

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ): Phù ngoại biên<sup>1</sup>, mệt mỏi  
Không rõ tần suất: Mộng du, phù tổng quát, phù cục bộ

**Khảo sát:**

Không rõ tần suất: Tăng creatinine kinase

<sup>1</sup> Trong thực nghiệm lâm sàng, những triệu chứng này thường xuất hiện có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị bằng mirtazapin hơn giả dược.

<sup>2</sup> Trong thực nghiệm lâm sàng, những triệu chứng này thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng giả dược hơn mirtazapin, tuy nhiên thường không có ý nghĩa thống kê hơn.

<sup>3</sup> Trong thực nghiệm lâm sàng, những triệu chứng này thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng giả dược hơn mirtazapin.

<sup>4</sup> N.B. Giảm liều nhìn chung không gây giảm buồn ngủ / an thần nhưng có thể gây nguy hiểm cho hiệu quả chống trầm cảm.

<sup>5</sup> Khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm nói chung, triệu chứng lo lắng và mất ngủ (có thể là triệu chứng trầm cảm) có thể tăng hoặc trở nên trầm trọng hơn. Trong quá trình điều trị với mirtazapin, việc tăng hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng lo âu và mất ngủ đã được báo cáo.

<sup>6</sup> Các trường hợp có ý định tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo xuất hiện trong quá trình điều trị bằng mirtazapin hoặc sớm sau khi ngừng điều trị.

Các thử nghiệm lâm sàng trong các đánh giá quy mô phòng thí nghiệm, quan sát thấy có sự tăng thoáng qua transaminase và gammaglutamyltransferase (tuy nhiên các tác dụng không mong muốn liên quan đã không được báo cáo rằng có ý nghĩa thống kê thường xuyên hơn khi điều trị với mirtazapin so với giả dược).

**Trẻ em:**

Các tác dụng không mong muốn sau đây được quan sát thấy phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em: tăng cân, nổi mề đay và tăng triglyceride máu.

**Quá liều và cách xử trí**

Tài liệu liên quan đến quá liều với mirtazapin hiện nay đã chỉ ra rằng các triệu chứng xảy ra thường nhẹ. Suy nhược hệ thống thần kinh trung ương cùng với sự mất phương hướng và an thần kéo dài đã được báo cáo, kèm theo nhịp tim nhanh và tăng huyết áp nhẹ hoặc hạ huyết áp. Tuy nhiên, có khả năng xảy ra hậu quả nghiêm trọng hơn (bao gồm tử vong) với liều cao hơn nhiều so với liều điều trị, đặc biệt khi dùng quá liều phối hợp. Trong những trường hợp này sự kéo dài khoảng QT và Torsade de Pointes cũng đã được báo cáo.

Các trường hợp quá liều nên được điều trị triệu chứng và hỗ trợ thích hợp cho các chức năng quan trọng. Than hoạt tính hoặc rửa dạ dày nên được cân nhắc.

#### Trẻ em

Các biện pháp thích hợp được sử dụng cho người lớn như đã nêu trên nên được thực hiện trong trường hợp quá liều ở bệnh nhi.

#### **Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý: thuốc chống trầm cảm khác, mã ATC: N06AX11.

#### **Cơ chế tác dụng:**

Mirtazapin là chất đối kháng thụ thể  $\alpha_2$  hoạt hóa chính ở tiền synap, làm tăng dẫn truyền thần kinh hệ noradrenalin và serotonin. Sự tăng cường dẫn truyền thần kinh hệ serotonin được gián tiếp đặc biệt thông qua các thụ thể 5-HT<sub>1</sub>, vì các thụ thể 5-HT<sub>2</sub> và 5-HT<sub>3</sub> bị ức chế bởi mirtazapin. Cả hai đồng phân đối hình của mirtazapin được cho là góp phần vào hoạt động chống trầm cảm, đồng phân S (+) hoạt động bằng cách ức chế thụ thể  $\alpha_2$  và 5-HT<sub>2</sub> và đồng phân R (-) ức chế thụ thể 5-HT<sub>3</sub>.

#### **Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn**

Hoạt tính đối kháng histamine H<sub>1</sub> của mirtazapin có liên quan đến hoạt tính an thần. Thực tế mirtazapin không có hoạt tính kháng cholinergic và ở liều điều trị, chỉ có tác dụng hạn chế (ví dụ như hạ huyết áp thể đứng) trên hệ thống tim mạch.

#### **Trẻ em:**

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược ở trẻ em từ 7 đến 18 tuổi bị rối loạn trầm cảm nặng (n = 259) sử dụng liều linh hoạt trong 4 tuần đầu (15 – 45 mg mirtazapin) sau đó dùng liều cố định (15 – 45 mg), 30 hoặc 45 mg mirtazapin) trong 4 tuần nữa không thể chứng minh sự khác biệt đáng kể giữa mirtazapin và giả dược trên các điểm cuối sơ cấp và tất cả các điểm cuối thứ cấp. Tăng cân đáng kể ( $\geq 7\%$ ) đã được quan sát thấy ở 48,8% đối tượng được điều trị bằng mirtazapin so với 5,7% ở nhóm giả dược. Mê đay (11,8% so với 6,8%) và tăng triglyceride máu (2,9% so với 0%) cũng thường được quan sát.

#### **Đặc tính dược động học**

##### Hấp thu

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

##### Phân bố

Khả năng liên kết của mirtazapin với protein huyết tương khoảng 85 %.

##### Chuyển hóa

Mirtazapin được hấp thu và thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu và phân trong một vài ngày. Con đường sinh hóa chủ yếu là khử methyl và oxy hóa, tiếp theo là liên hợp. Dữ liệu *in vitro* từ những microsome của gan người cho thấy những enzyme cytochrome P450 CYP2D6 và CYP1A2 được biến đổi cấu trúc thành chất chuyển hóa 8-hydroxy của mirazapine, trong khi CYP3A4 có vai trò trong việc hình thành chất chuyển hóa của N-demethyl và N-demethyl. Chất chuyển hóa dimethyl có hoạt tính dược lý và cấu hình dược động học tương tự với hợp chất gốc.

##### Thải trừ

Mirtazapin được hấp thu và thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu và phân trong một vài ngày. Thời gian bán thải trung bình của quá trình thải trừ là 20 – 40 giờ, thời gian bán thải đôi khi dài hơn lên tới 65 giờ, thời gian bán thải ngắn hơn được nhận thấy ở những người trẻ tuổi. Thời gian bán thải của quá trình thải trừ đủ để chứng minh cho liều dùng một ngày một lần. Trạng thái ổn định đạt sau 3 – 4 ngày, sau đó không còn tích lũy nữa.

**Linearity/non-linearity**

Mirtazapin displays linear pharmacokinetics within the recommended dose range.

**Special populations**

The clearance of mirtazapin may be decreased as a result of renal or hepatic impairment.

**Tuyến tính / phi tuyến tính**

Mirtazapin hiển thị dược động học tuyến tính trong phạm vi liều khuyến cáo.

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

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

**Quy cách đóng gói**

Hộp 4 vỉ x 7 viên / Hộp 3 vỉ x 10 viên/ Hộp 10 vỉ x 10 viên

**Hạn dùng:** 36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng

**TCCL:** Tiêu chuẩn cơ sở

**Nhà sản xuất:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM.**

Địa chỉ: Khu Công Nghiệp Quế Võ, Xã Phương Liễu, Huyện Quế Võ, Tỉnh Bắc Ninh

Bắc Ninh, ngày 21 tháng 04 năm 2024

**CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH  
DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM**

Giám đốc nhà máy *Sg*



**GIÁM ĐỐC**  
*Dặng Văn Hoài*