

# MENELAT

(Viên nén Mirtazapine USP 30 mg)

## Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim Mirtazapine USP 30 mg có chứa:

Hoạt chất: Mirtazapine USP 30 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột, Low- substituted Hydroxy Propyl Cellulose, Hydroxy Propyl Cellulose (Klucel LF), Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200), Magnesi Stearat, Hypromellose 2910 (6 cps), HPMC 2910 E15 LV (Hypromellose), Polyethylen Glycol 6000, Titani dioxyd, sắt đỏ oxyd.

## DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng, tròn, lõm, có đường kẻ vạch ở một mặt, mặt còn lại nhẵn.

## CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Mirtazapine được chỉ định điều trị rối loạn trầm cảm nặng.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

### Người lớn

Liều hàng ngày có hiệu quả thường khoảng 15 đến 45 mg; liều khởi trị 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 trầm cảm nên được điều trị trong một đợt đầy đủ ít nhất là 6 tháng để đảm bảo không còn các triệu chứng. Khuyến cáo ngưng sử dụng mirtazapine từ từ để tránh hội chứng cai thuốc.

### Người cao tuổi

Liều khuyến nghị 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.

### Bệnh nhi

Không nên dùng Mirtazapine 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.

### Suy thận

Độ thanh thải mirtazapine có thể giảm ở những bệnh nhân bị suy thận trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinine < 40 ml/phút). Nên cân nhắc đến yếu tố đó khi kê đơn Mirtazapine cho nhóm bệnh nhân này.

### Suy gan

Sự thanh thải mirtazapine có thể giảm ở những bệnh nhân suy gan. Nên cân nhắc đến yếu tố đó khi kê đơn Mirtazapine cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là suy gan nặng do chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

## 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 Mirtazapine thành hai liều nhỏ (một liều buổi sáng và một liều buổi tối, liều cao hơn nên uống vào buổi tối).

Nên dùng viên thuốc bằng đường uống, với nước, và nuốt mà không được nhai.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với thành phần của thuốc.

Chống chỉ định dùng mirtazapine cùng với thuốc ức chế monoamine oxidase (IMAO)

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Trẻ em

Mirtazapine không nên dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi.

Hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự tử và ý nghĩ tự tử) và sự thù địch (chủ yếu là gây hấn, hành vi đối nghịch và tức giận) được quan sát thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng giữa các trẻ và trẻ vị thành niên điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với giả dược. Nếu dựa vào nhu cầu lâm sàng, quyết định điều trị vẫn được đưa ra, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện các triệu chứng tự tử. Ngoài ra, vẫn thiếu dữ liệu an toàn dài hạn trên trẻ em và trẻ vị thành niên liên quan đến sự tăng trưởng, trưởng thành và phát triển nhận thức.

### Tự tử/ý nghĩ tự tử hay tình trạng lâm sàng xấu đi

Trầm cảm có liên quan đến tăng nguy cơ có suy nghĩ tự tử, tự làm hại bản thân và tự tử (những sự việc liên quan đến tự tử). Những nguy cơ này tồn tại cho đến khi bệnh thuyên giảm đáng kể. Do sự cải thiện có thể không xảy ra trong một vài tuần đầu điều trị trở lên, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận cho đến khi bệnh cải thiện. Kinh nghiệm lâm sàng chung cho thấy nguy cơ tự tử có thể tăng lên ở trong giai đoạn đầu hồi phục.

Bệnh nhân có tiền sử liên quan đến tự tử hoặc biểu hiện ý nghĩ tự tử đáng kể trước khi điều trị được biết có nguy cơ lớn hơn về ý nghĩ tự tử hay cố gắng tự tử, và nên được theo dõi cẩn thận trong khi điều trị. Một phân tích tổng hợp nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược với thuốc chống trầm cảm trên bệnh nhân trưởng thành mắc rối loạn tâm thần cho thấy tăng nguy cơ hành vi tự tử với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Giám sát chặt chẽ các bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân có nguy cơ cao nên có liệu pháp đi kèm với thuốc chống trầm cảm đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị 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 về tình trạng lâm sàng xấu đi, hành vi tự tử hay ý nghĩ và thay đổi bất thường trong hành vi và tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu có các triệu chứng này.

Liên quan đến nguy cơ tự tử, đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị, chỉ có lượng giới hạn mirtazapine được dùng cho bệnh nhân cùng với giám sát tốt bệnh nhân để giảm nguy cơ quá liều.

### Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử nhiễm độc biểu bì (TEN), phản ứng tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS), viêm da phỏng rộp và ban đỏ đa hình có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong đã được báo cáo có liên quan đến điều trị bằng mirtazapine.

Nếu dấu hiệu và triệu chứng gợi ý đến những phản ứng này xuất hiện, nên ngưng dùng ngay lập tức mirtazapine.

Nếu bệnh nhân đã có tiền sử một trong những phản ứng này khi dùng mirtazapine, không tái sử dụng mirtazapine trên những bệnh nhân này.

### 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 khi điều trị bằng mirtazapine. Mất bạch cầu hạt có phục hồi đã được báo cáo hiếm xảy ra trong nghiên cứu lâm sàng của mirtazapine. Sau khi lưu hành, có rất hiếm trường hợp mất bạch cầu hạt được báo cáo, chủ yếu là có hồi phục, nhưng một số trường hợp gây tử vong. Các trường hợp tử vong chủ yếu liên quan đến bệnh nhân trên 65 tuổi. Bác sĩ nên cảnh giác với các triệu chứng như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc các dấu hiệu nhiễm khuẩn khác, khi các triệu chứng này xảy ra, nên ngưng điều trị và xét nghiệm máu.

### Vàng da

Ngưng sử dụng nếu vàng da xảy ra.

#### Điều kiện cần giám sát

Dùng liều cần thận cũng như giám sát chặt và thường xuyên là cần thiết đối với bệnh nhân với:

- Hội chứng động kinh và hội chứng não hữu cơ: Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng động kinh rất hiếm khi xảy ra khi điều trị bằng mirtazapine, cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, mirtazapine nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử co giật. Ngưng điều trị nếu bệnh nhân bị co giật hoặc gia tăng tần suất co giật.
- Suy gan: Sau khi dùng liều đơn 15mg đường uống mirtazapine, độ thanh thải mirtazapine giảm khoảng 35% trên bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ huyết tương trung bình của mirtazapine tăng khoảng 55%.
- Suy thận: Sau khi dùng liều đơn 15mg đường uống mirtazapine, bệnh nhân suy thận trung bình (thanh thải creatinine <40ml/phút) và nặng (thanh thải creatinine ≤ 10 ml/phút), độ thanh thải mirtazapine giảm khoảng 30% và 50% tương ứng so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Nồng độ trung bình trong huyết tương của mirtazapine tăng khoảng 55% và 115% tương ứng. Không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy trên bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinine < 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 cần thực hiện các biện pháp dự phòng bình thường và cần thận khi dùng đồng thời các thuốc.
- Huyết áp thấp
- Tiểu đường: Bệnh nhân tiểu đường, thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi kiểm soát đường huyết. Liều của insulin và/hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống có thể cần điều chỉnh và yêu cầu theo dõi chặt chẽ.

Giống như các thuốc chống trầm cảm khác, những điều sau cần được tính đến:

- Triệu chứng loạn thần xấu đi có thể xảy ra khi dùng các thuốc chống trầm cảm trên bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc có các rối loạn tâm thần khác, suy nghĩ hoang tưởng có thể tăng thêm.
- Khi giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực đang được điều trị, có thể chuyển sang thành giai đoạn hưng cảm. Bệnh nhân có tiền sử hưng cảm/hưng cảm nhẹ nên được theo dõi chặt chẽ. Nên ngưng sử dụng mirtazapine nếu bệnh nhân bước vào giai đoạn hưng cảm.
- Mặc dù mirtazapine không gây nghiện, kinh nghiệm sau lưu hành cho thấy ngưng điều trị đột ngột sau thời gian dài sử dụng thỉnh thoảng có thể gây ra hội chứng cai nghiện. Phần lớn các phản ứng cai nghiện này là nhẹ và có thể tự hồi phục. Trong các báo cáo về hội chứng cai nghiện khác nhau, chóng mặt, kích động, lo lắng, đau đầu và buồn nôn là những triệu chứng được báo cáo chủ yếu. Mặc dù đã được báo cáo có hội chứng cai nghiện, nhưng cần nhận ra rằng các triệu chứng này có thể liên quan đến bệnh tiềm ẩn. Khuyến cáo ngưng điều trị mirtazapine từ từ.
- Cần thận trọng trên bệnh nhân có rối loạn tiểu tiện như phì đại tuyến tiền liệt và trên bệnh nhân tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính và tăng nhãn áp (mặc dù có rất ít khả năng xảy ra với mirtazapine do hoạt tính kháng cholinergic rất yếu).
- Chứng đứng ngồi, nằm không yên/ rối loạn tâm thần vận động: Sử dụng các thuốc chống trầm cảm có liên quan đến phát triển chứng ngồi, nằm không yên, đặc trưng bởi cảm giác bồn chồn khó chịu hoặc lo âu và cần di chuyển thường xuyên kèm theo không thể ngồi yên hoặc đứng yên. Những triệu chứng này thường xảy ra trong một vài tuần đầu điều trị. Bệnh nhân phát triển những triệu chứng này, tăng liều có thể gây hại.
- Các trường hợp kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp tim nhanh, đột tử đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc trên thị trường. Phần lớn các báo cáo xảy ra liên quan đến quá liều hoặc bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT khác bao gồm dùng đồng thời với các thuốc làm kéo dài QTc. Thận trọng khi dùng mirtazapine trên bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc tiền sử gia đình có kéo dài khoảng QT, và khi dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QTc khác.
- Hạ natri máu: Hạ natri máu, có thể do tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH) đã được báo cáo là rất hiếm khi xảy ra khi sử dụng mirtazapine. Thận trọng trên bệnh nhân có nguy cơ như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc khác có gây hạ natri máu.
- Hội chứng serotonin: Tương tác với các chất có hoạt tính serotonergic: Hội chứng serotonin có thể xảy ra khi các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs) được dùng đồng thời với các chất serotonergic khác. Triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là tăng thân nhiệt, cứng đờ, rung giật cơ, mất ổn định tự chủ cùng với các dấu hiệu sinh tồn dao động nhanh, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm nhầm lẫn, ảo giác và kích động cực độ tiến đến mê sảng và hôn mê. Thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng thuốc này với mirtazapine. Nên ngưng sử dụng mirtazapine nếu những triệu chứng trên xảy ra và bắt đầu điều trị các triệu chứng. Từ khi lưu hành, rất hiếm khi xảy ra hội chứng serotonin trên bệnh nhân điều trị đơn độc với mirtazapine.
- Bệnh nhân cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn, đặc biệt là với các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống trầm cảm. Trong nghiên cứu lâm sàng với mirtazapine, tác dụng không mong muốn không xảy ra thường xuyên hơn trên bệnh nhân cao tuổi so với các nhóm tuổi khác.
- Tá dược:

Lactose: Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

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

##### Thời kỳ mang thai

Dữ liệu hạn chế về sử dụng mirtazapine trên phụ nữ mang thai không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Các nghiên cứu tiền hành trên động vật không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào liên quan đến lâm sàng, tuy nhiên đã quan sát thấy độc tính phát triển.

Dữ liệu dịch tễ học đã gợi ý rằng sử dụng các SSRI trên phụ nữ mang thai, đặc biệt trong giai đoạn cuối thai kỳ có thể tăng nguy cơ tăng áp phổi dai dẳng trên trẻ sơ sinh (PPHN). Mặc dù không có nghiên cứu nào điều tra mối liên quan giữa PPHN và mirtazapine, nguy cơ tiềm ẩn này là không thể loại trừ khi tính đến cơ chế tác dụng (tăng nồng độ serotonin).

Thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai. Nếu mirtazapine được sử dụng đến khi, hoặc ngay trước khi sinh, khuyến cáo theo dõi trẻ sơ sinh để tính đến khả năng ngưng sử dụng thuốc.

##### Thời kỳ cho con bú

Dữ liệu nghiên cứu trên động vật và dữ liệu hạn chế trên người cho thấy mirtazapine bài tiết ra sữa mẹ ở một lượng rất nhỏ. Quyết định tiếp tục/ngưng cho con bú hoặc tiếp tục/ngưng sử dụng thuốc nên được đưa ra dựa vào lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích điều trị đối với mẹ.

##### Khả năng sinh sản

Nghiên cứu tiền lâm sàng độc tính sinh sản trên động vật không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản.

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

Mirtazapine có ảnh hưởng nhẹ đến trung bình tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mirtazapine có thể làm giảm sự tập trung và tỉnh táo (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị). Bệnh nhân nên tránh thực hiện các công việc tiềm ẩn nguy hiểm đòi hỏi sự tỉnh táo và tập trung tốt như lái xe hoặc vận hành máy móc.

#### TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

##### Tương tác được lực học

Không nên dùng đồng thời mirtazapine với thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngưng sử dụng thuốc ức chế MAO. Ngược lại, bệnh nhân đã điều trị bằng mirtazapine nên ngừng mirtazapine khoảng 2 tuần trước khi điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Thêm vào đó, cũng như các SSRI khác, dùng đồng thời với các chất có hoạt tính serotonergic (L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, xanh methylene, SSRIs, venlafaxine, lithium và chế phẩm của St. John's Wort – Hypericum perforatum) có thể dẫn đến tỷ lệ các tác dụng liên quan đến serotonin. Thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng các thuốc này với mirtazapine.

Mirtazapine có thể làm tăng đặc tính an thần của các benzodiazepine và các thuốc an thần khác (đặc biệt là hầu hết các thuốc chống loạn thần, các thuốc 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 khuyến 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 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 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 được động học:

- Carbamazepine 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 carbamazepine 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 ketoconazole, chất có khả năng ức chế CYP3A4, 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 với cimetidine (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 azole, erythromycin, cimetidine hoặc nefazodone.
  - 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 paroxetine, amitriptyline, risperidone hoặc lithium

#### Bệnh nhi

Nghiên cứu tương tác chỉ được tiến hành trên người lớn.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

##### Tóm tắt dữ liệu an toàn:

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 mirtazapine.

Những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất được ghi nhận, xảy ra > 5% bệnh nhân điều trị bằng Mirtazapine trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược (xem dưới đây) là buồn ngủ, an thần, khô miệng, tăng cân, tăng thêm 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 phản ứng ngoại ý của Mirtazapine. Phân tích tổng hợp 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên đến 12 tuần, với 1501 bệnh nhân (134 người - năm (person years)) dùng liều mirtazapine 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 ngoại ý 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 Mirtazapine so với giả dược, cùng với những tác dụng ngoại ý 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 ngoại ý 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'.

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn của Mirtazapine

| Hệ cơ quan                               | Rất thường gặp<br>(≥1/10)                                                        | Thường gặp<br>(≥1/100 đến < 1/10)                                                                   | Ít gặp<br>(≥1/1000 đến < 1/100)                                                                                                                             | Hiếm gặp<br>(≥1/10000 đến < 1/1000)       | Chưa biết tần suất (không thể thiết lập từ dữ liệu hiện có)                                                                                                                |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết      |                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                           | - Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản giảm tiểu cầu).<br>- Tăng bạch cầu ái toan                                                         |
| Rối loạn nội tiết                        |                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                           | - Tiết hormone chống bài niệu không hợp lý<br>- Tăng prolactin máu (và các triệu chứng liên quan như đa tiết sữa và vú to ở nam giới).                                     |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng        | - Tăng cân <sup>1</sup><br>- Tăng thêm ăn <sup>1</sup>                           |                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                           | - Giảm natri huyết                                                                                                                                                         |
| Rối loạn tâm thần                        |                                                                                  | - Mơ bất thường<br>- Lú lẫn- Lo âu <sup>2,5</sup><br>- Mất ngủ <sup>3,5</sup>                       | - Ác mộng <sup>2</sup><br>- Hưng cảm<br>- Bồn chồn <sup>2</sup><br>- Áo giác<br>- Rối loạn tâm thần vận động (gồm chứng nằm ngời không yên, tăng vận động). | - Hung hăng                               | - Ý nghĩ tự tử <sup>6</sup><br>- Hành vi tự tử <sup>6</sup><br>- Chứng mộng du                                                                                             |
| Rối loạn hệ thần kinh                    | - Buồn ngủ <sup>1,4</sup><br>- An thần <sup>1,4</sup><br>- Nhức đầu <sup>2</sup> | - Ngủ lịm <sup>1</sup><br>- Chóng mặt<br>- Run<br>- Mất trí nhớ*                                    | - Dị cảm <sup>2</sup><br>- Chân không yên<br>- Ngất                                                                                                         | - Giật rung cơ                            | - Cọ, giạt (chấn thương)<br>- Hội chứng serotonin<br>- Dị cảm ở miệng<br>- Chứng loạn vận ngôn                                                                             |
| Rối loạn mạch                            |                                                                                  | - Hạ huyết áp (tư thế)                                                                              | - Hạ huyết áp <sup>2</sup>                                                                                                                                  |                                           |                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn dạ dày - ruột                   | - Khô miệng                                                                      | - Buồn nôn <sup>2</sup><br>- Tiêu chảy <sup>2</sup><br>- Nôn <sup>2</sup><br>- Táo bón <sup>1</sup> | - Dị cảm ở miệng                                                                                                                                            | - Viêm tụy                                | - Phù miệng<br>- Tăng tiết nước bọt                                                                                                                                        |
| Rối loạn gan mật                         |                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                             | - Tăng hoạt tính transaminase huyết thanh |                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn da và mô dưới da                |                                                                                  | - Ngoại ban <sup>2</sup>                                                                            |                                                                                                                                                             |                                           | - Hội chứng Stevens-Johnson<br>- Viêm da phỏng rộp<br>- Ban đỏ đa hình<br>- Hội chứng da độc tính<br>- Phản ứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) |
| Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết      |                                                                                  | - Đau khớp<br>- Đau cơ<br>- Đau lưng <sup>1</sup>                                                   |                                                                                                                                                             |                                           | - Tiêu cơ vân <sup>7</sup>                                                                                                                                                 |
| Rối loạn thận và nước tiểu               |                                                                                  |                                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                           | - Bí tiểu                                                                                                                                                                  |
| Rối loạn toàn thân và tại chỗ Xét nghiệm |                                                                                  | - Phù ngoại vi <sup>1</sup><br>- Mệt mỏi                                                            |                                                                                                                                                             |                                           | - Phù toàn thân<br>- Phù cục bộ<br>- Tăng creatinin kinase                                                                                                                 |

<sup>1</sup> 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 Mirtazapine so với giả dược.

<sup>2</sup> 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 Mirtazapine, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

<sup>3</sup> 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 Mirtazapine.

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

<sup>5</sup> 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 mirtazapine, đã có báo cáo về sự xuất hiện hoặc diễn biến xấu hơn của chứng lo âu và mất ngủ.

<sup>6</sup> Đã có báo cáo về những trường hợp có ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử trong quá trình điều trị bằng mirtazapine hoặc khi mới ngừng dùng thuốc.

<sup>7</sup> Đã có báo cáo về trường hợp tiêu cơ vân liên quan tới hội chứng serotonin và quá liều. Trong trường hợp thứ hai (quá liều), không thể xác định chắc chắn nguyên nhân liên quan tới mirtazapine.

\* Hầu hết bệnh nhân hồi phục sau khi ngưng sử dụng 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 ngoại ý liên quan đến việc dùng Mirtazapine không được báo cáo có ý nghĩa thống kê nhiều hơn so với giả dược).

**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, mảy dầy và tăng triglyceride máu.

**Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ**

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ.

*"Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc"*

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Kinh nghiệm hiện tại về quá liều khi dùng riêng Mirtazapine 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 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. Cũng nên cân nhắc dùng than hoạt hoặc rửa dạ dày.

**Bệnh nhi**

Các biện pháp dùng cho người lớn có thể được sử dụng trong trường hợp quá liều ở trẻ nhỏ.

### **ĐƯỢC LỰC HỌC:**

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống trầm cảm, mã ATC: NO6AX11

Mirtazapine là một thuốc đối kháng thụ thể  $\alpha_2$  tiền xi-náp có tác dụng 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, và do mirtazapine chặn các thụ thể 5-HT2 và 5-HT3. Cả hai đồng phân đối ánh của mirtazapine được cho là góp phần vào hoạt tính chống trầm cảm, đồng phân đối ánh S(+) chặn thụ thể  $\alpha_2$  và 5-HT2 và đồng phân đối ánh R(-) chặn thụ thể 5-HT3.

### **ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:**

**Hấp thu:**

Sau khi dùng Mirtazapine, hoạt chất mirtazapine được hấp thu tốt và nhanh chóng (sinh khả dụng xấp xỉ 50%), đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng hai giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến được 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 microsome gan người cho thấy các enzyme cytochrome 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-oxide. Chất chuyển hóa demethyl có hoạt tính dược lý và có cùng đặc tính được động học với hợp chất mẹ.

**Thải trừ:**

Mirtazapine 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.

**Được động học tuyến tính/ phi tuyến tính:**

Mirtazapine có được động học tuyến tính trong giới hạn liều khuyến nghị.

**Nhóm dân số đặc biệt:**

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

### **HẠN DÙNG:**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn hộp và vi.

### **BẢO QUẢN:**

Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** USP 35

### **ĐÓNG GÓI:**

Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.



Sản xuất bởi:

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.

Indrad-382 721, Dist. Mehsana, Ấn Độ.