



**THUYẾT MINH XUẤT XỨ CÔNG THỨC – HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
SẢN PHẨM MIRTACOPHA 30**

**Sản phẩm:** MIRTACOPHA 30

**Hoạt chất/hàm lượng:** Mirtazapine 30 mg

Được Công ty chúng tôi – Công ty TNHH MTV Dược phẩm 150 Cophavina nghiên cứu và phát triển dựa trên sản phẩm: **Remeron 30**

**Hoạt chất/hàm lượng:** Mirtazapine 30 mg

**Cơ sở sản xuất:** N.V. Organon

**Cơ sở đăng ký:** Merck Sharp & Dohme (Asia) LTD

**Số đăng ký:** VN-22171-19

Phần hướng dẫn sử dụng được soạn thảo theo SmPC của **Remeron 30** được công bố trên **DailyMed**, cập nhật ngày 01/06/2022.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# MIRTACOPHA 30

“ĐỂ XA TÂM TAY TRÈ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

## 1. Thành phần công thức thuốc

**Thành phần hoạt chất:**

Mirtazapine.....30 mg

**Thành phần tá dược:**

Maize starch, lactose monohydrate, PVP K30, sodium lauryl sulfate, colloidal silica dioxide, magnesium stearate, hypromellose 6cps, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, oxide sắt vàng, oxide sắt đỏ.

## 2. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu hồng đất, hình tròn, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lảnh lặn

## 3. Chỉ định

Thuốc được chỉ định để điều trị rối loạn trầm cảm nặng ở người lớn.

## 4. Cách dùng, liều dùng

**Cách dùng:**

Dùng đường uống 1 lần/ngày, tốt nhất là vào buổi tối trước khi ngủ.

**Liều dùng:**

**Liều khuyến cáo**

Liều khởi đầu khuyến cáo của thuốc là 15 mg x 1 lần/ngày. Nếu bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liều ban đầu 15 mg, tăng liều lên đến tối đa 45 mg mỗi ngày. Không nên thay đổi liều trong khoảng thời gian dưới 1 đến 2 tuần để có đủ thời gian đánh giá đáp ứng với liều đã được chỉ định.

**Sàng lọc rối loạn lưỡng cực trước khi sử dụng thuốc**

Trước khi bắt đầu sử dụng thuốc hoặc một loại thuốc chống trầm cảm khác, sàng lọc bệnh nhân để biết tiền sử cá nhân hoặc gia đình về rối loạn lưỡng cực, hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Chuyển đổi qua lại giữa việc dùng mirtazapine và thuốc chống trầm cảm MAOI**

Chỉ bắt đầu sử dụng mirtazapine sau ít nhất 14 ngày ngưng sử dụng thuốc chống trầm cảm ức chế monoamine oxidase (MAOI) và ngược lại, chỉ bắt đầu sử dụng thuốc chống trầm cảm MAOI



sau ít nhất 14 ngày ngưng sử dụng mirtazapine (xem phần *Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### **Thay đổi liều lượng do tương tác thuốc**

#### Chất cảm ứng CYP3A mạnh

Có thể cần tăng liều mirtazapine khi sử dụng đồng thời với chất cảm ứng CYP3A mạnh (ví dụ carbamazepine, phenytoin, rifampin). Ngược lại, có thể cần giảm liều mirtazapine nếu ngưng sử dụng các chất cảm ứng CYP3A (xem phần *Tương tác thuốc*).

#### Chất ức chế CYP3A mạnh

Có thể cần giảm liều mirtazapine khi sử dụng đồng thời với chất ức chế CYP3A mạnh (ví dụ ketoconazole, clarithromycin). Ngược lại, có thể cần tăng liều mirtazapine nếu ngưng sử dụng các chất ức chế CYP3A (xem phần *Tương tác thuốc*).

#### Cimetidine

Có thể cần giảm liều mirtazapine khi sử dụng đồng thời với cimetidine. Ngược lại, có thể cần tăng liều mirtazapine nếu ngưng sử dụng cimetidine (xem phần *Tương tác thuốc*).

### **Ngưng điều trị với thuốc**

Các phản ứng có hại có thể xảy ra khi ngưng hoặc giảm liều mirtazapine (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Tốt hơn hết là nên giảm liều từ từ thay vì ngưng đột ngột.

## **5. Chống chỉ định**

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế monoamine oxidase (MAOI) hoặc sử dụng trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng dùng MAOI (bao gồm cả MAOIs linezolid và xanh methylen tiêm tĩnh mạch) vì có thể làm tăng nguy cơ của hội chứng serotonin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác thuốc*).

Quá mẫn với mirtazapine hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc. Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS), hội chứng Stevens-Johnson, viêm da bóng nước, hồng ban đa dạng và hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được báo cáo sau khi sử dụng mirtazapine (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc; Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

## **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

### ***Ý nghĩa và hành vi tự tử ở thanh thiếu niên và thanh niên***

Trong các phân tích tổng hợp về các thử nghiệm thuốc chống trầm cảm có đối chứng với giả dược (SSRI và các nhóm thuốc chống trầm cảm khác) bao gồm khoảng 77.000 bệnh nhân trưởng thành và 4.500 bệnh nhân là trẻ em, tỷ lệ có ý nghĩ và hành vi tự tử ở bệnh nhân từ 24 tuổi trở xuống được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Có sự khác biệt đáng kể giữa các loại thuốc về nguy cơ liên quan đến ý nghĩ và hành vi tự tử, nhưng có sự gia tăng nguy cơ đã được xác định ở bệnh nhân trẻ tuổi đối với hầu hết các loại thuốc nghiên cứu. Có sự khác biệt về nguy cơ chắc chắn liên quan đến ý nghĩ và hành vi tự tử giữa các chỉ định khác nhau, với tỷ lệ cao nhất ở những bệnh nhân trầm cảm.



Bảng 1 thể hiện sự khác biệt giữa thuốc - giả dược về số trường hợp có ý nghĩ và hành vi tự tử trên 1000 bệnh nhân được điều trị.

**Bảng 1:** Sự khác biệt về nguy cơ của số lượng bệnh nhân có ý nghĩ và hành vi tự tử trong các thử nghiệm tổng hợp có đối chứng với giả dược về thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân nhi và người lớn

Độ tuổi	Sự khác biệt giữa thuốc và giả dược về số lượng bệnh nhân có ý nghĩ hoặc hành vi tự tử trên 1000 bệnh nhân được điều trị
	<b>Tăng so với giả dược</b>
< 18 tuổi	14 bệnh nhân
18 – 24 tuổi	5 bệnh nhân
	<b>Giảm so với giả dược</b>
25 – 64 tuổi	1 bệnh nhân
≥ 65 tuổi	6 bệnh nhân

Hiện vẫn chưa rõ nguy cơ về việc có ý nghĩ và hành vi tự tử ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên có kéo dài khi sử dụng thuốc lâu hơn, tức là hơn bốn tháng hay không. Tuy nhiên, có bằng chứng đáng kể từ các thử nghiệm duy trì có đối chứng với giả dược ở người trưởng thành bị rối loạn trầm cảm nặng (MDD) cho thấy thuốc chống trầm cảm làm chậm sự tái phát của bệnh trầm cảm và chính bệnh trầm cảm là một yếu tố nguy cơ dẫn đến ý nghĩ và hành vi tự tử.

Theo dõi tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm để nhận biết bất kỳ dấu hiệu lâm sàng nào trở nên trầm trọng hơn, hoặc xuất hiện các ý nghĩ và hành vi tự tử, đặc biệt là trong vài tháng đầu điều trị bằng thuốc và ở những thời điểm thay đổi liều. Tư vấn cho các thành viên gia đình hoặc người chăm sóc bệnh nhân theo dõi những thay đổi trong hành vi và thông báo ngay cho nhân viên y tế. Cân nhắc thay đổi chế độ điều trị, bao gồm cả việc có thể ngừng sử dụng mirtazapine ở những bệnh nhân có tình trạng trầm cảm nặng hơn và dai dẳng hoặc những người xuất hiện ý nghĩ hoặc hành vi tự tử.

#### **Mắt bạch cầu hạt**

Trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa ra thị trường, trong số 2796 bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine có hai bệnh nhân (trong đó có một bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren) bị mắt bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) < 500/mm<sup>3</sup> với các dấu hiệu và triệu chứng liên quan như sốt, nhiễm trùng,...) và một bệnh nhân khác bị giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC < 500/mm<sup>3</sup> mà không có bất kỳ triệu chứng liên quan nào). Đối với 3 bệnh nhân này, khởi đầu tình trạng giảm bạch cầu nghiêm trọng được phát hiện lần lượt vào các ngày thứ 61, 9 và 14 của quá trình điều trị. Cả ba bệnh nhân đều hồi phục sau khi ngưng sử dụng mirtazapine.

Nếu bệnh nhân có đau họng, sốt, viêm miệng hoặc các dấu hiệu nhiễm khuẩn khác, cùng với số lượng bạch cầu (WBC) thấp, nên ngừng điều trị bằng mirtazapine và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.



### Hội chứng Serotonin

Thuốc chống trầm cảm serotonergic, bao gồm cả mirtazapine, có thể gây ra hội chứng serotonin, một tình trạng có nguy cơ đe dọa tính mạng. Nguy cơ tăng lên khi sử dụng đồng thời các thuốc serotonergic khác (bao gồm các thuốc triptan, thuốc chống trầm cảm ba vòng, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, amphetamines và St. John's Wort) và với các loại thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin, như các thuốc MAOI (xem phần *Chống chỉ định; Tương tác thuốc*). Hội chứng serotonin cũng có thể xảy ra khi những loại thuốc này được sử dụng một mình.

Các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng serotonin có thể bao gồm: thay đổi trạng thái tâm thần (ví dụ: kích động, ảo giác, mê sảng và hôn mê), thần kinh thực vật không ổn định (ví dụ: nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, chóng mặt, toát mồ hôi, đỏ bừng, tăng thân nhiệt), các triệu chứng thần kinh cơ (ví dụ: run, cứng đờ, rung giật cơ, tăng phản xạ, mất phối hợp), co giật và các triệu chứng liên quan đến tiêu hóa (ví dụ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc MAOI. Ngoài ra, không bắt đầu dùng mirtazapine ở bệnh nhân đang được điều trị bằng MAOI như linezolid hoặc xanh methylen tiêm tĩnh mạch. Không có báo cáo nào liên quan đến việc sử dụng xanh methylen bằng các đường khác (chẳng hạn như viên uống hoặc tiêm mô cục bộ). Nếu cần bắt đầu điều trị bằng MAOI như linezolid hoặc xanh methylen tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân đang dùng mirtazapine, hãy ngừng sử dụng mirtazapine trước khi bắt đầu điều trị với MAOI (xem phần *Chống chỉ định, Tương tác thuốc*).

Theo dõi tất cả bệnh nhân đang sử dụng mirtazapine để phát hiện dấu hiệu của hội chứng serotonin. Ngừng điều trị ngay lập tức mirtazapine và bất kỳ thuốc serotonergic nào đang sử dụng đồng thời nếu các triệu chứng trên xảy ra và bắt đầu điều trị hỗ trợ triệu chứng. Nếu sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc serotonergic khác được bảo đảm về mặt lâm sàng, cần thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ gia tăng đối với hội chứng serotonin và theo dõi các triệu chứng.

### Tăng nhãn áp góc đóng

Sự giãn nở đồng tử xảy ra sau khi sử dụng nhiều loại thuốc chống trầm cảm, bao gồm cả mirtazapine, có thể gây ra cơn đống góc ở bệnh nhân có góc hẹp về mặt giải phẫu không được làm thủ thuật cắt mỏng mắt.

### Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh

Ảnh hưởng của mirtazapine trên khoảng QTc đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược và đối chứng dương (moxifloxacin) với 54 tình nguyện viên khỏe mạnh, sử dụng phân tích phản ứng phơi nhiễm. Thử nghiệm này cho thấy mối liên quan rõ ràng giữa nồng độ mirtazapine và việc kéo dài khoảng QTc. Tuy nhiên, mức độ kéo dài khoảng QT ghi nhận ở cả liều 45 mg và 75 mg của mirtazapine (1,67 lần liều tối đa khuyến cáo hàng ngày) không ở mức được coi là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong quá trình lưu hành của mirtazapine, đã có báo cáo về các trường hợp kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất và đột tử. Phần lớn các báo cáo xảy ra liên quan đến quá liều hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QT khác, bao gồm cả việc sử dụng đồng thời các thuốc làm kéo dài khoảng QTc (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc; Quá liều và cách xử trí*). Cần thận trọng



khi kê đơn mirtazapine cho bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài và sử dụng đồng thời với các thuốc khác được cho là có thể kéo dài khoảng QTc.

#### **Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)**

Trong quá trình sử dụng mirtazapine đã có báo cáo về hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS). DRESS có thể xuất hiện với phản ứng trên da (như phát ban hoặc viêm da tróc vảy), tăng bạch cầu ái toan, sốt và/hoặc nổi hạch bạch huyết với các biến chứng toàn thân như viêm gan, viêm thận, viêm phổi, viêm cơ tim và/hoặc viêm màng ngoài tim. DRESS đôi khi có thể gây tử vong. Ngừng sử dụng mirtazapine ngay lập tức nếu nghi ngờ có hội chứng DRESS và có biện pháp điều trị thích hợp (xem phần *Chống chỉ định, Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

#### **Tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân**

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, sự gia tăng cảm giác thèm ăn đã được báo cáo ở 17% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine, so với 2% đối với bệnh nhân sử dụng giả dược. Trong cùng những thử nghiệm này, 7,5% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine tăng  $\geq 7\%$  trọng lượng cơ thể, so với 0% ở nhóm dùng giả dược. Trong một nhóm các nghiên cứu lâm sàng nhãn mở, dài hạn trước khi lưu hành mirtazapine, có 8% bệnh nhân ngừng dùng mirtazapine vì tăng cân.

Trong một thử nghiệm lâm sàng dành cho trẻ em kéo dài 8 tuần với liều từ 15 đến 45 mg/ngày, 49% bệnh nhi được điều trị bằng mirtazapine đã tăng cân ít nhất 7%, so với 5,7% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Tính an toàn và hiệu quả của mirtazapine ở bệnh nhi bị rối loạn trầm cảm nặng (MDD) chưa được xác định.

#### **Tình trạng buồn ngủ, ngủ gà**

Trong các nghiên cứu có đối chứng, tình trạng buồn ngủ được báo cáo ở 54% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine, so với 18% đối với giả dược. Trong những nghiên cứu này, 10,4% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine bị buồn ngủ dẫn đến việc ngừng sử dụng thuốc, so với 2,2% ở nhóm giả dược. Hiện vẫn chưa rõ liệu sự dung nạp có dẫn đến tác dụng gây buồn ngủ của mirtazapine hay không. Do mirtazapine có khả năng gây ảnh hưởng đáng kể đến suy giảm hiệu suất, bệnh nhân nên thận trọng trong việc tham gia vào các hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo, bao gồm vận hành máy móc nguy hiểm và phương tiện cơ giới, cho đến khi có lí do để chắc chắn rằng mirtazapine không ảnh hưởng bất lợi đến những việc này. Nên tránh sử dụng đồng thời các benzodiazepine và rượu với mirtazapine (xem phần *Tương tác thuốc*).

#### **Gây hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ**

Ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực, điều trị một giai đoạn trầm cảm bằng mirtazapine hoặc với thuốc chống trầm cảm khác có thể dẫn đến một giai đoạn hỗn hợp/hưng cảm. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, thường không bao gồm bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực; tuy nhiên, các triệu chứng hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine. Trước khi bắt đầu điều trị bằng mirtazapine, cần sàng lọc nhằm xem xét tiền sử của cá nhân hoặc của gia đình bệnh nhân về rối loạn lưỡng cực, hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ.



### **Động kinh**

Mirtazapine chưa được đánh giá một cách hệ thống ở những bệnh nhân bị rối loạn động kinh. Trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa ra thị trường, một trường hợp động kinh đã được báo cáo trong tổng số 2796 bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine. Mirtazapine cần được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân bị rối loạn động kinh.

### **Tăng cholesterol và triglycerides**

Trong các nghiên cứu có đối chứng, mức tăng cholesterol khi không ăn kiêng lên đến  $\geq 20\%$  so với giới hạn trên của mức bình thường đã được quan sát thấy ở 15% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine, so với 7% bệnh nhân sử dụng giả dược. Trong cùng những nghiên cứu này, triglyceride khi không ăn kiêng tăng lên đến  $\geq 500$  mg/dL đã được quan sát thấy ở 6% bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine, so với 3% bệnh nhân sử dụng giả dược.

### **Hạ natri huyết**

Hạ natri huyết có thể xảy ra do điều trị bằng thuốc chống trầm cảm serotonergic, kể cả mirtazapine. Đã có báo cáo về các trường hợp có natri huyết thanh thấp hơn 110 mmol/L.

Các dấu hiệu và triệu chứng của hạ natri huyết bao gồm nhức đầu, khó tập trung, suy giảm trí nhớ, lú lẫn, suy nhược và không đứng vững, có thể dẫn đến ngã. Các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến các trường hợp nặng hơn hoặc cấp tính bao gồm ảo giác, ngất, co giật, hôn mê, ngừng hô hấp và tử vong. Trong nhiều trường hợp, tình trạng hạ natri huyết này có thể là kết quả của hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp (SIADH).

Ở những bệnh nhân có triệu chứng hạ natri huyết, ngưng sử dụng mirtazapine và tiến hành can thiệp y tế thích hợp. Bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và những người bị suy giảm thể tích có thể có nguy cơ bị hạ natri huyết cao hơn.

### **Tăng transaminase**

Tăng ALT (SGPT) có ý nghĩa lâm sàng ( $\geq 3$  lần giới hạn trên của giới hạn bình thường) được quan sát thấy ở 2,0% (8/424) bệnh nhân được điều trị bằng mirtazapine trong một nhóm các thử nghiệm có đối chứng ngắn hạn, so với 0,3% (1/328) bệnh nhân dùng giả dược. Trong khi một số bệnh nhân bị ngưng thuốc vì tăng ALT, ở những trường hợp khác, nồng độ enzym trở lại bình thường mặc dù tiếp tục điều trị mirtazapine. Mirtazapine cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan.

### **Hội chứng ngưng sử dụng thuốc**

Đã có báo cáo về các phản ứng có hại khi ngừng mirtazapine (đặc biệt khi ngừng đột ngột), bao gồm nhưng không giới hạn ở những triệu chứng sau: chóng mặt, mơ bất thường, rối loạn cảm giác (bao gồm dị cảm và cảm giác sốc điện), kích động, lo lắng, mệt mỏi, lú lẫn, nhức đầu, run, buồn nôn, nôn và đổ mồ hôi, hoặc các triệu chứng khác có thể có ý nghĩa lâm sàng.

Khuyến cáo nên giảm liều từ từ thay vì ngừng đột ngột (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).



### **Sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh đồng thời**

Mirtazapine chưa được đánh giá một cách có hệ thống hoặc được sử dụng ở bất kỳ mức độ đáng kể nào trên những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim gần đây hoặc bệnh tim nghiêm trọng khác. Mirtazapine có liên quan đến hạ huyết áp thể đứng đáng kể trong các thử nghiệm dược lý lâm sàng ban đầu với những tình nguyện viên bình thường. Hạ huyết áp thể đứng hiếm khi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân trầm cảm. Mirtazapine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã biết có bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não có thể trở nên trầm trọng hơn do hạ huyết áp (tiền sử nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ) và các tình trạng có thể khiến bệnh nhân bị hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn và đang sử dụng thuốc hạ huyết áp).

### **Đối tượng đặc biệt**

#### *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của mirtazapine chưa được thiết lập ở bệnh nhi mắc MDD. Hai thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở 258 bệnh nhi mắc MDD đã được tiến hành với mirtazapine nhưng dữ liệu chưa đủ để thiết lập tính an toàn và hiệu quả của mirtazapine ở bệnh nhi mắc MDD.

Thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ xuất hiện ý nghĩ và hành vi tự tử ở bệnh nhi.

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 8 tuần ở bệnh nhi dùng liều từ 15 đến 45 mg mỗi ngày, 49% bệnh nhân điều trị bằng mirtazapine tăng cân ít nhất 7% so với 5,7% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Cân nặng tăng trung bình 4 kg (2 kg SD) ở bệnh nhân điều trị bằng mirtazapine so với 1 kg (2 kg SD) ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

#### *Người cao tuổi*

Khoảng 190 bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng với mirtazapine. Mirtazapine được biết là bài tiết chủ yếu qua thận (75%) và nguy cơ giảm độ thanh thải của thuốc này cao hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Các nghiên cứu dược động học cho thấy độ thanh thải của mirtazapine giảm ở người cao tuổi.

Thuốc an thần, kể cả mirtazapine, có thể gây lú lẫn và quá an thần ở người cao tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ cao bị hạ natri máu. Cần thận trọng khi dùng mirtazapine cho bệnh nhân cao tuổi. Nói chung, việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, thường bắt đầu ở mức thấp nhất trong phạm vi liều, phản ánh tần suất cao hơn về tình trạng suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim mạch và bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác.

#### *Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan*

Độ thanh thải của mirtazapine giảm ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan từ trung bình đến nặng. Do đó, nồng độ mirtazapine trong huyết tương có thể tăng lên ở những nhóm bệnh nhân này, so với nồng độ quan sát thấy ở những bệnh nhân không bị suy thận hoặc suy gan. Có thể cần giảm liều khi dùng mirtazapine cho bệnh nhân suy thận hoặc suy gan từ trung bình đến nặng.



## **Cảnh báo tá dược**

### Lactose

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tăng galactose máu bẩm sinh hoặc kém hấp thu glucose và galactose, hoặc có hội chứng thiếu hụt enzym lactase (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

## **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

#### *Tóm tắt nguy cơ*

Dựa trên các nghiên cứu quan sát đã được công bố và báo cáo sau khi đưa ra thị trường, cùng với kinh nghiệm kéo dài trong việc sử dụng mirtazapine ở phụ nữ có thai, hiện vẫn không xác định được một cách chắc chắn nguy cơ liên quan của việc dùng thuốc đến dị tật bẩm sinh nặng, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi cho người mẹ hoặc thai nhi. Có những rủi ro liên quan đến chứng trầm cảm không được điều trị trong thai kỳ.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật, cho chuột và thỏ mang thai sử dụng mirtazapine trong giai đoạn hình thành các cơ quan cho thấy không có bằng chứng về tác dụng gây quái thai với liều lên đến 20 và 17 lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) tương ứng là 45 mg, dựa trên mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể. Tuy nhiên, ở chuột, có sự gia tăng tỷ lệ tổn hại sau khi thụ tinh gấp 20 lần so với MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể. Sử dụng mirtazapine theo đường uống cho chuột mang thai trong thời kỳ mang thai và cho con bú dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong ở chuột con và giảm cân nặng khi sinh của chuột con ở liều gấp 20 lần MRHD dựa trên mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể.

Nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai trên những đối tượng được chỉ định dùng thuốc hiện vẫn chưa rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong nhóm dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai ở những lần mang thai được ghi nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

#### *Cần nhắc sử dụng thuốc trên lâm sàng*

#### *Nguy cơ liên quan đến bệnh của mẹ và/hoặc phôi thai/thai nhi*

Những phụ nữ đang mang thai ngưng sử dụng thuốc chống trầm cảm có nhiều khả năng bị tái phát trầm cảm hơn những phụ nữ tiếp tục dùng thuốc chống trầm cảm. Phát hiện này là từ một nghiên cứu tiền cứu, theo dõi 201 phụ nữ mang thai có tiền sử mắc chứng rối loạn trầm cảm nặng đã bình thường và đang dùng thuốc chống trầm cảm vào đầu thai kỳ. Cần nhắc nguy cơ trầm cảm không được điều trị khi ngưng hoặc thay đổi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm trong thời kỳ mang thai và sau sinh.

#### *Dữ liệu trên động vật*

Mirtazapine được dùng đường uống cho chuột cống và thỏ mang thai trong thời kỳ hình thành các cơ quan với liều lần lượt là 2,5; 15 và 100 mg/kg/ngày và 2,5; 10 và 40 mg/kg/ngày, cho đến



mức liều gấp 20 và 17 lần liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) tương ứng là 45 mg dựa trên  $\text{mg}/\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể. Không quan sát thấy bằng chứng về tác dụng gây quái thai. Tuy nhiên, ở chuột cống, có sự gia tăng tỷ lệ tổn hại sau khi thụ tinh ở những con mẹ được điều trị bằng mirtazapine với mức liều 100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ , gấp 20 lần MRHD dựa trên  $\text{mg}/\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể. Sử dụng mirtazapine theo đường uống với liều 2,5; 15 và 100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$  cho chuột cống trong thời kỳ mang thai và cho con bú dẫn đến tăng tỷ lệ chết ở chuột con trong 3 ngày đầu tiên của giai đoạn cho con bú và giảm trọng lượng sơ sinh của chuột con gấp 20 lần so với liều MRHD dựa trên  $\text{mg}/\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể. Nguyên nhân gây ra tử vong của chuột con vẫn chưa được biết đến. Mức liều không gây ảnh hưởng gấp 3 lần MRHD dựa trên  $\text{mg}/\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể.

### **Sử dụng thuốc trên phụ nữ cho con bú**

#### *Tóm tắt nguy cơ*

Dữ liệu từ các tài liệu đã xuất bản ghi nhận sự xuất hiện của mirtazapine trong sữa mẹ ở nồng độ thấp với liều lượng tương đối cho trẻ sơ sinh nằm trong khoảng 0,6 đến 2,8% liều điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ. Không có báo cáo về các tác dụng không mong muốn nào trên trẻ bú mẹ trong hầu hết các trường hợp người mẹ sử dụng mirtazapine. Không có dữ liệu về ảnh hưởng của mirtazapine đối với sự tiết sữa.

Các lợi ích liên quan đến sự phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ cần được cân nhắc cùng với nhu cầu điều trị của người mẹ đối với mirtazapine và bất kỳ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ từ mirtazapine hoặc từ tình trạng cơ bản của người mẹ.

#### *Dữ liệu*

Trong một phân tích tổng hợp được công bố về 8 cặp mẹ-con đang trong thời kỳ cho con bú, tổng [liều trung bình tương đối (tối thiểu, tối đa)] ở trẻ sơ sinh đối với mirtazapine và chất chuyển hóa desmethyl của nó là [1,5% (0,6%, 2,8%)] và [0,4% (0,1%, 0,7%)] so với liều điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ [liều trung bình (tối thiểu, tối đa) lần lượt là 38 mg (30 mg, 120 mg)]. Không có báo cáo về tác dụng không mong muốn của thuốc ở bất kỳ trẻ sơ sinh nào.

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

Do tác động đáng kể tiềm tàng (gây buồn ngủ) của mirtazapine với việc giảm hiệu suất, bệnh nhân cần thận trọng trong việc tham gia vào các hoạt động đòi hỏi sự tinh táo, bao gồm vận hành máy móc nguy hiểm và phương tiện cơ giới, cho đến khi họ có lí do để chắc chắn rằng mirtazapine không ảnh hưởng bất lợi đến chúng. Nên tránh sử dụng đồng thời các benzodiazepine và rượu với mirtazapine.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### *Tương tác của thuốc*

Bảng dưới đây bao gồm các tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng với mirtazapine



<b>Thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOIs)</b>	
Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời các thuốc serotonergic, kể cả mirtazapine và MAOIs làm tăng nguy cơ của hội chứng serotonin.
Sự can thiệp	Chống chỉ định sử dụng mirtazapine ở những bệnh nhân đang dùng MAOI như linezolid hay xanh methylen tiêm tĩnh mạch (xem phần <i>Cách dùng, liều dùng; Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i> )
Các ví dụ	Selegiline, tranylcypromine, isocarboxazid, phenelzine, linezolid, xanh methylen
<b>Các thuốc serotonergic khác</b>	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời thuốc serotonergic với mirtazapine làm tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin.
Sự can thiệp	Theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng serotonin, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và tăng liều. Nếu hội chứng serotonin xảy ra, hãy cân nhắc việc ngừng sử dụng mirtazapine và/hoặc các thuốc serotonergic đang dùng đồng thời (xem <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i> ).
Các ví dụ	SSRIs, SNRIs, triptans, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, fentanyl, lithium, amphetamines, St. John's Wort, tramadol, tryptophan, buspirone
<b>Các chất cảm ứng CYP3A mạnh</b>	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A mạnh với mirtazapine làm giảm nồng độ trong huyết tương của mirtazapine
Sự can thiệp	Tăng liều mirtazapine, nếu cần, khi sử dụng đồng thời chất cảm ứng CYP3A. Ngược lại, có thể cần phải giảm liều mirtazapine nếu ngưng sử dụng chất cảm ứng CYP3A (xem phần <i>Cách dùng, liều dùng</i> ).
Các ví dụ	Phenytoin, carbamazepine, rifampin
<b>Các chất ức chế CYP3A mạnh</b>	
Tác động lâm sàng	Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A mạnh với mirtazapine làm tăng nồng độ trong huyết tương của mirtazapine
Sự can thiệp	Giảm liều mirtazapine (nếu cần) khi sử dụng đồng thời chất ức chế CYP3A. Ngược lại, có thể cần phải tăng liều mirtazapine nếu ngưng sử dụng chất ức chế CYP3A (xem phần <i>Cách dùng, liều dùng</i> ).
Các ví dụ	Itraconazole, ritonavir, nefazodone
<b>Cimetidine</b>	



Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời cimetidine, một chất ức chế CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A, với mirtazapine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của mirtazapine.
Sự can thiệp	Giám liều mirtazapine (nếu cần) khi sử dụng đồng thời cimetidine. Ngược lại, có thể cần tăng liều mirtazapine nếu ngừng sử dụng cimetidine (xem phần <i>Cách dùng, liều dùng</i> ).
<b>Các benzodiazepine và rượu</b>	
Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời các benzodiazepine hoặc rượu với mirtazapine làm tăng sự suy giảm các khả năng nhận thức và vận động do mirtazapine gây ra.
Sự can thiệp	Tránh sử dụng đồng thời các benzodiazepine và rượu với mirtazapine.
Các ví dụ	Diazepam, alprazolam, rượu
<b>Các thuốc gây kéo dài khoảng QT</b>	
Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời các thuốc làm kéo dài khoảng QTc với mirtazapine làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và/hoặc loạn nhịp thất (ví dụ xoắn đỉnh).
Sự can thiệp	Thận trọng khi sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc kéo dài khoảng QTc
<b>Warfarin</b>	
Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời warfarin với mirtazapine có thể làm tăng chỉ số INR (xem phần <i>Dược động học</i> )
Sự can thiệp	Theo dõi chỉ số INR khi sử dụng đồng thời warfarin với mirtazapine.

#### *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**

Các tác dụng không mong muốn sau đã được mô tả chi tiết hơn trong các phần khác của tờ HDSĐ:

- Quá mẫn
- Ý nghĩ và hành vi tự tử
- Mất bạch cầu hạt
- Hội chứng serotonin
- Tăng nhãn áp góc đóng
- Kéo dài khoảng QT và gây xoắn đỉnh



- Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
- Tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân
- Buồn ngủ, ngủ gà
- Gây hưng cảm và hưng cảm nhẹ
- Động kinh
- Tăng cholesterol và triglyceride
- Hạ natri huyết
- Tăng transaminase
- Hội chứng ngưng thuốc
- Sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh đồng thời

**Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng**

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong quá trình đánh giá mirtazapine trước khi đưa ra thị trường, được phân loại theo tần suất sau:

Hệ cơ quan	Thường gặp (1/100≤ADR)	Ít gặp (1/1000≤ADR<1/100)	Hiếm (ADR<1/1000)
Toàn thân	Khó chịu, đau bụng, đau bụng cấp	Ốn lạnh, sốt, phù mắt, loét, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, cứng cổ, đau cổ, bụng to lên	Viêm mô tế bào, đau ngực dưới
Hệ tim mạch	Tăng huyết áp, giãn mạch	Con đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm, ngoại tâm thu thất, ngất, đau nửa đầu, hạ huyết áp	Loạn nhịp nhĩ, loạn nhịp hai đầu, đau đầu do mạch máu, thuyên tắc phổi, thiếu máu não, tim to, viêm tĩnh mạch, suy tim trái.
Hệ tiêu hóa	Nôn mửa, chán ăn	Ợ hơi, viêm lưỡi, viêm túi mật, buồn nôn và nôn, xuất huyết nướu, viêm miệng, viêm đại tràng, xét nghiệm chức năng gan bất thường	Đổi màu lưỡi, viêm loét miệng, mở rộng tuyến nước bọt, tăng tiết nước bọt, tắc ruột, viêm tụy, viêm miệng áp-tơ, xơ gan, viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, nấm miệng, phù lưỡi.
Hệ nội tiết			Bướu cổ, suy giáp



Hệ cơ quan	Thường gặp ( $1/100 \leq ADR$ )	Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )	Hiếm ( $ADR < 1/1000$ )
Hệ thống máu và bạch huyết			Bệnh hạch bạch huyết, giảm bạch cầu, đốm xuất huyết, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng lympho bào, giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Khát nước	Mất nước, sụt cân	Gout, SGOT tăng, quá trình làm lạnh bất thường, tăng acid phosphatase, tăng SGPT, đái tháo đường, hạ natri huyết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Nhược cơ, đau khớp	Viêm khớp, viêm bao gân cấp	Gãy xương bệnh lý, gãy xương do loãng xương, đau xương, viêm cơ, đứt gân, chứng arthrosis, viêm bao hoạt dịch
Hệ thần kinh	Gây mê, thờ ơ, trầm cảm, giảm vận động, chóng mặt, co giật, kích động, lo lắng, mất trí nhớ, tăng vận động, dị cảm	Mất điều hòa vận động, mê sảng, ảo tưởng, rối loạn giải thể nhân cách, rối loạn vận động, hội chứng ngoại tháp, tăng ham muốn tình dục, bất thường trong phối hợp, rối loạn ngôn ngữ, ảo giác, phản ứng hưng cảm, loạn thần kinh, loạn trương lực cơ, thái độ thù địch, tăng phản xạ, cảm xúc thất thường, hưng phấn, phản ứng hoang tưởng	Chứng mất ngôn ngữ, rung giật nhãn cầu, chứng ngời – nằm không yên (rối loạn tâm thần vận động), trạng thái ngẫn ngờ, sa sút trí tuệ, nhìn đôi, lệ thuộc thuốc, liệt, cơn cơ cứng – co giật, giảm trương lực cơ, rung giật cơ, rối loạn tâm thần trầm cảm, hội chứng cai thuốc, hội chứng serotonin.
Hệ hô hấp	Ho nhiều hơn, viêm xoang	Chảy máu cam, viêm phế quản, hen suyễn, viêm phổi	Ngạt, viêm thanh quản, tràn khí màng phổi, tắc cụt



Hệ cơ quan	Thường gặp ( $1/100 \leq ADR$ )	Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )	Hiếm ( $ADR < 1/1000$ )
Da và phần phụ	Ngứa, phát ban	Mụn trứng cá, viêm da tróc vảy, da khô, nhiễm herpes simplex, rụng tóc	Mề đay, herpes zoster, phù đại da, tăng tiết bã nhờn, loét da.
Các giác quan đặc biệt		Đau mắt, điều tiết bất thường, viêm kết mạc, điếc, viêm kết mạc, rối loạn tiết nước mắt, tăng nhãn áp góc đóng, tăng thính lực, đau tai	Viêm bờ mi, điếc một phần, viêm tai giữa, mất vị giác, loạn khứu giác.
Hệ tiết niệu	Nhiễm trùng đường tiết niệu	Sỏi thận, viêm bàng quang, tiểu buốt, tiểu rắt, bí tiểu, viêm âm đạo, tiểu ra máu, đau vú, vô kinh, đau bụng kinh, khí hư (huyết trắng), liệt dương	Đa niệu, viêm niệu đạo, băng huyết, rong kinh, xuất tinh bất thường, căng vú, phù đại tuyến vú, tiểu gắp.

**Kinh nghiệm hậu mãi**

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng mirtazapine sau khi lưu hành. Do những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô chưa xác định nên không thể lúc nào cũng có thể ước tính được tần suất một cách chính xác hoặc có thể thiết lập được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc được.

- Hệ tim mạch: rối loạn nhịp thất (xoắn đỉnh)
- Hệ nội tiết: Tăng prolactin máu (và các triệu chứng liên quan như hội chứng đa tiết sữa, nữ hóa tuyến vú ở nam giới)
- Hệ cơ xương và mô liên kết: tăng nồng độ creatine kinase trong máu và tiêu cơ vân
- Hệ tâm thần: Mộng du (kích động và các hành vi phức tạp khác khi rời khỏi giường)
- Hệ thống sinh sản và tuyến vú: Chứng cương cứng dương vật kéo dài
- Da và mô dưới da: Phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm DRESS, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da bóng nước, hồng ban đa dạng và hoại tử biểu bì nhiễm độc

**11. Quá liều và cách xử trí**

**Quá liều**

Trong các nghiên cứu lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường, đã có báo cáo về quá liều khi sử dụng mirtazapine một mình hoặc kết hợp với các thuốc khác. Các dấu hiệu và triệu chứng



được báo cáo liên quan đến quá liều bao gồm mất phương hướng, buồn ngủ, suy giảm trí nhớ và nhịp tim nhanh.

Dựa trên các báo cáo hậu mãi, các hậu quả nghiêm trọng (bao gồm tử vong) có thể xảy ra với liều lượng cao hơn liều khuyến cáo, đặc biệt là khi dùng quá liều hỗn hợp. Trong những trường hợp này, khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh cũng đã được báo cáo (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Phản ứng không mong muốn của thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

#### **Xử trí (tham khảo Dược thư)**

Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. 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.

#### **12. Đặc tính dược lực học**

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống trầm cảm

**Mã ATC:** N06AX11

#### **Cơ chế tác dụng:**

Cơ chế tác dụng của mirtazapine để điều trị rối loạn trầm cảm nặng hiện chưa biết rõ. Tuy nhiên, hiệu quả của nó có thể có được gián tiếp thông qua hoạt động như một chất đối kháng tại các thụ thể tự động và dị thụ thể ức chế  $\alpha_2$ -adrenergic tiền synap ở thần kinh trung ương cũng như tăng cường hoạt động noradrenergic và serotonergic trung ương.

#### **Đặc tính dược lực học**

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, mirtazapine hoạt động như một chất đối kháng tại các thụ thể tự động và dị thụ thể ức chế  $\alpha_2$ -adrenergic và như một chất đối kháng tại các thụ thể serotonin 5-HT<sub>2</sub> và 5-HT<sub>3</sub>. Mirtazapine không có ái lực đáng kể với các thụ thể 5-HT<sub>1A</sub> và 5-HT<sub>1B</sub>.

Mirtazapine cũng hoạt động như một chất đối kháng với thụ thể histamine (H<sub>1</sub>), thụ thể  $\alpha_1$ -adrenergic ngoại vi và thụ thể muscarinic. Các hoạt động tại những thụ thể này có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của mirtazapine (ví dụ, tác dụng gây buồn ngủ nổi bật và hạ huyết áp thể đứng có thể được giải thích tương ứng là do sự ức chế các thụ thể histamine (H<sub>1</sub>) và các thụ thể  $\alpha_1$ -adrenergic ngoại vi).

#### **Điện sinh lý tim**

Ảnh hưởng của mirtazapine trên khoảng QTc đã được đánh giá trên những người khỏe mạnh. Với liều 75 mg (gấp 1,67 lần liều khuyến cáo tối đa), mirtazapine không gây kéo dài khoảng QTc đến mức có ý nghĩa lâm sàng.

#### **13. Đặc tính dược động học**

Nồng độ mirtazapine trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều lượng trong khoảng liều từ 15 đến 80 mg (gấp 1,78 lần liều khuyến cáo tối đa). Nồng độ mirtazapine trong huyết tương ở



trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày, với khoảng 50% tích lũy (tỷ lệ tích lũy = 1,5). Chất đồng phân đối quang (-) có thời gian bán thải dài hơn khoảng hai lần chất đồng phân đối quang (+) và do đó đạt được nồng độ trong huyết tương cao gấp khoảng 3 lần so với đồng phân đối quang (+).

#### **Hấp thu:**

Mirtazapine có sinh khả dụng tuyệt đối đường uống khoảng 50%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được trong vòng khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc.

#### **Ảnh hưởng của thức ăn**

Thức ăn ảnh hưởng không đáng kể đến cả tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc.

#### **Phân bố:**

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của mirtazapine khoảng 85% trong khoảng nồng độ từ 0,01 đến 10 mcg/mL.

#### **Chuyển hóa:**

Mirtazapine được chuyển hóa nhiều sau khi uống. Các con đường chuyển hóa sinh học chính là demethyl hóa và hydroxyl hóa, sau đó là liên hợp glucuronide. Dữ liệu *in vitro* từ các microsome gan người chỉ ra rằng CYP2D6 và CYP1A2 liên quan đến sự hình thành chất chuyển hóa 8-hydroxy của mirtazapine, trong khi CYP3A được coi là nguyên nhân hình thành chất chuyển hóa N-desmethyl và N-oxide. Một số chất chuyển hóa không liên hợp có hoạt tính dược lý nhưng hiện diện trong huyết tương ở nồng độ rất nhỏ.

#### **Thải trừ:**

Mirtazapine có thời gian bán thải khoảng 20 – 40 giờ sau khi uống. Mirtazapine và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu (75%) qua nước tiểu với 15% qua phân.

#### **Dược động học trên một số nhóm đối tượng đặc biệt**

##### **Người cao tuổi**

Sau khi sử dụng mirtazapine 20 mg/ngày trong 7 ngày cho các đối tượng ở các độ tuổi khác nhau (từ 25 đến 74 tuổi), độ thanh thải của mirtazapine qua đường uống ở người cao tuổi giảm so với người trẻ tuổi. Độ thanh thải ở nam cao tuổi thấp hơn 40% so với những người nam trẻ hơn, trong khi độ thanh thải ở nữ cao tuổi thấp hơn 10% so với người nữ trẻ hơn.

##### **Bệnh nhân nam và nữ**

Thời gian bán thải trung bình của mirtazapine sau khi uống dao động từ 20 đến 40 giờ ở các phân nhóm tuổi và giới, với người nữ ở mọi lứa tuổi, thời gian bán thải dài hơn đáng kể so với nam giới (thời gian bán thải trung bình là 37 giờ đối với nữ và 26 giờ đối với nam).

##### **Chủng tộc**

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của chủng tộc đối với dược động học của mirtazapine.



### Bệnh nhân suy thận

Khi so sánh với các đối tượng có chức năng thận bình thường, tổng độ thanh thải toàn thân của mirtazapine giảm khoảng 30% ở bệnh nhân suy thận với GFR = 11 – 39 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và khoảng 50% ở bệnh nhân suy thận có GFR ≤ 10 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>)

### Bệnh nhân suy gan

Sau khi uống một liều duy nhất 15 mg mirtazapine, độ thanh thải của mirtazapine ở bệnh nhân suy gan giảm khoảng 30% so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

### Nghiên cứu tương tác thuốc

#### Warfarin

Mirtazapine (30 mg mỗi ngày) ở trạng thái ổn định gây ra sự gia tăng có ý nghĩa thống kê (0,2) với chỉ số INR (tỷ số bình thường hóa quốc tế - International Normalized Ratio) trên những đối tượng được điều trị bằng warfarin.

#### Các thuốc kéo dài khoảng QTc

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

#### Phenytoin

Ở đối tượng nam giới khỏe mạnh (n=18), phenytoin (200 mg/ngày, ở trạng thái ổn định) làm tăng độ thanh thải mirtazapine (30 mg/ngày, ở trạng thái ổn định) khoảng 2 lần, dẫn đến giảm nồng độ mirtazapine trung bình trong huyết tương là 45%. Mirtazapine không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của phenytoin.

#### Carbamazepine

Ở đối tượng nam giới khỏe mạnh (n = 24), carbamazepine (400 mg x 2 lần/ngày, ở trạng thái ổn định) làm tăng độ thanh thải mirtazapine (15 mg x 2 lần/ngày, ở trạng thái ổn định) khoảng 2 lần, dẫn đến giảm nồng độ mirtazapine trung bình trong huyết tương 60%

#### Cimetidine

Ở đối tượng nam giới khỏe mạnh (n = 12), khi sử dụng cimetidine một chất ức chế yếu của CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4 (800 mg x 2 lần/ngày, ở trạng thái ổn định) được dùng chung với mirtazapine (30 mg/ngày, ở trạng thái ổn định), diện tích dưới đường cong (AUC) của mirtazapine tăng hơn 50%. Mirtazapine không gây ra những thay đổi có liên quan về được động học của cimetidine.

#### Ketoconazole

Ở đối tượng nam da trắng khỏe mạnh (n = 24), dùng chung ketoconazol ức chế CYP3A4 mạnh (200mg x 2 lần/ngày trong 6,5 ngày) làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của một liều mirtazapine 30 mg duy nhất lên khoảng tương ứng là 40% và 50%.



### Amitriptyline

Ở người khỏe mạnh, chuyển hóa rộng CYP2D6 (n = 32), amitriptyline (75 mg/ngày, ở trạng thái ổn định) không gây ra những thay đổi liên quan đến dược động học của mirtazapine ở trạng thái ổn định (30 mg/ngày); mirtazapine cũng không gây ra những thay đổi liên quan đến dược động học của amitriptyline.

### Paroxetine

Ở những đối tượng khỏe mạnh chuyển hóa rộng CYP2D6 (n = 24), mirtazapine (30 mg/ngày, ở trạng thái ổn định) không gây ra những thay đổi liên quan về dược động học của paroxetine, một chất ức chế CYP2D6 (40 mg/ngày, ở trạng thái ổn định).

### Lithium

Không có tác động lâm sàng liên quan hoặc những thay đổi đáng kể về dược động học được ghi nhận ở những đối tượng nam khỏe mạnh khi điều trị đồng thời lithium (600 mg/ngày x 10 ngày, ở trạng thái ổn định) với một liều mirtazapine 30 mg duy nhất. Ảnh hưởng của lithium liều cao hơn đối với dược động học của mirtazapine hiện vẫn chưa được biết.

### Risperidone

Mirtazapine (30 mg/ngày) ở trạng thái ổn định không ảnh hưởng đến dược động học của risperidone (lên đến 3 mg x 2 lần/ngày) ở các đối tượng (n = 6) cần điều trị bằng thuốc chống loạn thần và chống trầm cảm.

### Rượu

Ở 6 đối tượng nam khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời với rượu (tương đương 60 g) cho thấy ảnh hưởng rất nhỏ đến nồng độ mirtazapine (15 mg) trong huyết tương. Tuy nhiên, việc gia tăng sự suy giảm khả năng nhận thức và vận động (do mirtazapine gây ra) được chứng minh là có liên quan tới các chất được tạo ra bởi rượu.

### Diazepam

Dùng đồng thời với diazepam (15 mg) có ảnh hưởng rất nhỏ đến nồng độ mirtazapine (15 mg) trong huyết tương ở 12 đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, sự suy giảm khả năng vận động (do mirtazapine gây ra) đã được chứng minh là có liên quan tới diazepam.

### ***Độc tính phi lâm sàng***

#### Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư đã được tiến hành bằng cách dùng mirtazapine trong chế độ ăn với liều 2, 20 và 200 mg/kg/ngày đối với chuột nhắt và 2, 20 và 60 mg/kg/ngày đối với chuột cống. Liều cao nhất được sử dụng là khoảng 20 và 12 lần liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) là 45 mg/ngày, dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (mg/m<sup>2</sup>) ở chuột nhắt và chuột cống. Có sự gia tăng tỷ lệ u tuyến tế bào gan và ung thư biểu mô ở chuột nhắt giống đực với mức liều cao. Ở chuột cống, có sự gia tăng u tuyến tế bào gan ở con cái ở mức liều trung bình và cao cũng như khối u tế bào gan và u tuyến/u nang tuyến giáp và ung thư biểu mô ở con đực với mức liều cao.

#### Khả năng gây đột biến

Mirtazapine không gây đột biến hoặc tạo clastogen và không gây tổn thương DNA nói chung như được xác định trong một số xét nghiệm độc tính gen: xét nghiệm Ames, xét nghiệm đột biến gen *in vitro* ở tế bào V 79 của chuột hamster Trung Quốc, xét nghiệm trao đổi nhiễm sắc thể chị em *in vitro* ở tế bào lympho thỏ nuôi cấy, thử nghiệm *in vivo* vi nhân tủy xương ở chuột và thử nghiệm tổng hợp DNA pha lệch trong các tế bào HeLa.

#### Suy giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống, mirtazapine được dùng với liều lên tới 100 mg/kg [gấp 20 lần liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD), dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (mg/m<sup>2</sup>)]. Quá trình giao phối và thụ thai không bị ảnh hưởng bởi thuốc, nhưng chu kỳ động dục bị gián đoạn ở liều gấp 3 lần MRHD trở lên và tổn hại trước khi thụ tinh xảy ra ở mức gấp 20 lần MRHD.

#### **14. Quy cách đóng gói**

- Hộp 3 vỉ (Alu/Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 10 vỉ (Alu/Alu) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 3 vỉ (Alu/PVC/PVdC) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 10 vỉ (Alu/PVC/PVdC) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

#### **15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

**Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**Tiêu chuẩn chất lượng thuốc:** TCCS

#### **16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**



**CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA**  
112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh  
ĐT: 1800 8150  
Fax: 028 38368437

Ngày 25 tháng 04 năm 2023

**Giám đốc cơ sở sản xuất thuốc**



*DS. Dương Đình Sơn*