





SDK/REG: XX-XXX-XX
San xuai tai/Manufactured by: Merck Sharp & Dohme
Ltd., Shotton Lane Cramlington, Northumberland
NE23 3JU, United Kingdom (Aph)
DNMK:

Đề tài tìm hiểu về em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Hộp 1 x 10 viên nén bao phim. Mỗi viên nén bao phim chứa 30mg mirtazapine.

Bao quản dưới 30°C, trong bao bì có để tránh ánh sáng và ẩm ướt.

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: để tham khảo trong tài hướng dẫn sử dụng thuốc. Xem thêm.

Tên thương mại: TCCS

10 film-coated tablets
REMERON[®] 30 MG
FILM-COATED TABLETS
Mirtazapine

Keep out of the reach of children.
Read the leaflet carefully before use.
Indications, Contraindications, Administration and other information. Please see the package insert.
Store below 30°C in original package to protect from light and moisture.



for
Positions Only

[illegible]

Rx

REMERON® 30

(Mirtazapine 30 mg)

Viên nén bao phim.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC CỦA THUỐC

Thành phần hoạt chất chính:

Mỗi viên nén bao phim Remeron 30 mg chứa 30 mg mirtazapine.

Thành phần tá dược:

Mỗi viên nén bao phim Remeron 30 mg chứa không quá 228 mg lactose (dưới dạng monohydrate).

Danh mục tá dược đầy đủ:

Lõi viên: tinh bột ngô, hydroxypropyl cellulose (hypromellose), magnesium stearate, silicon dioxide keo, lactose monohydrate.

Lớp bao: hydroxypropyl methylcellulose (Hypromellose), polyethylene glycol 8000 (Macrogol 8000), titanium dioxide (E171); oxide sắt vàng (E172) và oxide sắt màu đỏ (E172).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên hình bầu dục, hai mặt lõm, màu nâu đỏ, có vạch và có chữ 'Organon hoặc MSD' ở một mặt và mã (TZ/5) ở mặt kia.

Viên thuốc có thể chia đôi thành hai nửa bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị các đợt của trầm cảm nặng.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Người lớn

NAZ

Liều hàng ngày có hiệu quả thường khoảng 15 đến 45 mg; liều khởi đầu là 15 hoặc 30 mg. Nhìn chung, mirtazapine bắt đầu phát huy tác dụng sau 1-2 tuần điều trị. Điều trị đủ liều sẽ tạo ra đáp ứng tích cực trong 2-4 tuần. Nếu chưa có đáp ứng đầy đủ, có thể tăng đến liều tối đa. Nếu vẫn không có đáp ứng trong 2-4 tuần tiếp theo, nên ngừng điều trị.

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.

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

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

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 Remeron cho nhóm bệnh nhân này (xin xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc").

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 Remeron cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là suy gan nặng do chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (xin xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc").

Thời gian bán thải của Mirtazapine là 20-40 giờ và do đó Remeron 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 Remeron 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.

Bệnh nhân trầm cảm nên được điều trị trong một đợt đầy đủ ít nhất là 6 tháng để đảm bảo không còn triệu chứng.

Nên ngừng điều trị mirtazapine từ từ để tránh hội chứng cai thuốc (xin xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc").

Bệnh nhân sử dụng dạng bào chế thích hợp với liều được chỉ định.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế enzyme monoamine oxidase (monoamine oxidase-MAO) (xin xem mục "Tương tác thuốc").

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

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

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

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

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

Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị và giai đoạn sau khi thay đổi liều. Nên cảnh báo bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) về việc cần phải theo dõi bất cứ triệu chứng lâm sàng nào

MA2

trở nên trầm trọng, những ý nghĩ hoặc hành vi tự tử và những thay đổi bất thường trong hành vi và nên hỏi ý kiến bác sĩ ngay khi những triệu chứng đó xuất hiện.

Đối với nguy cơ tự tử, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, chỉ đưa cho bệnh nhân một lượng nhỏ nhất viên nén bao phim Remeron kết hợp với quản lý tốt bệnh nhân, để giảm nguy cơ quá liều.

Suy tủy xương

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

Vàng da

Nên ngừng điều trị nếu xuất hiện vàng da.

Những tình trạng cần được theo dõi

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

- Động kinh và hội chứng não thực thể: Mặc dù kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các cơn động kinh hiếm khi xảy ra trong quá trình điều trị bằng mirtazapine, giống như các thuốc chống trầm cảm khác, nên dùng Remeron thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh. Nên ngừng điều trị trên những bệnh nhân xuất hiện các cơn động kinh hoặc tăng tần suất cơn động kinh.
- Suy gan: Sau khi uống một liều mirtazapine 15 mg, độ thanh thải mirtazapine giảm khoảng 35% ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Nồng độ huyết tương trung bình của mirtazapine tăng khoảng 55%.
- Suy thận: Sau khi uống một liều mirtazapine 15 mg, trên những bệnh nhân suy thận trung bình (10 ml/phút $\leq$ độ thanh thải creatinine < 40 ml/phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) độ thanh thải mirtazapine giảm tương ứng là 30% và 50%, so với những người có chức năng thận bình thường. Nồng độ mirtazapine huyết tương trung bình tăng tương ứng là 55% và 115%. Không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy ở bệnh nhân suy thận nhẹ (40 ml/phút $\leq$ độ thanh thải creatinine < 80 ml/phút) so với nhóm đối chứng.

- Bệnh tim như rối loạn dẫn truyền, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim mới xảy ra, vốn là những trường hợp thường phải thận trọng khi dùng và khi dùng chung với các thuốc khác.
- Hạ huyết áp.
- Đái tháo đường: Ở những bệnh nhân bị đái tháo đường, thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi sự kiểm soát đường huyết. Liều insulin và/hoặc thuốc gây hạ đường huyết đường uống cần được điều chỉnh và kiểm soát chặt chẽ

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

- Các triệu chứng loạn thần có thể diễn biến xấu hơn khi dùng thuốc chống trầm cảm cho bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn tâm thần khác; chứng bệnh hoang tưởng có thể trầm trọng hơn
- Khi điều trị pha trầm cảm của rối loạn lưỡng cực, pha trầm cảm có thể chuyển thành pha hưng cảm. Cần phải theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân có tiền sử cơn hưng cảm/chứng hưng cảm nhẹ. Nên ngừng dùng mirtazapine ở bất kỳ bệnh nhân nào bắt đầu xuất hiện pha hưng cảm.
- Mặc dù Remeron không gây nghiện, kinh nghiệm sau lưu hành thuốc cho thấy việc ngừng điều trị đột ngột sau thời gian dài dùng thuốc đôi khi có thể gây ra các triệu chứng cai thuốc. Phần lớn các phản ứng cai thuốc là nhẹ và tự hạn chế. Trong số những triệu chứng cai thuốc khác nhau đã được báo cáo, thường gặp nhất là chóng mặt, bồn chồn, lo sợ, nhức đầu và buồn nôn. Mặc dù các triệu chứng này đã được báo cáo là những triệu chứng cai thuốc nhưng chúng cũng có thể liên quan đến các bệnh tiềm ẩn khác. Nên ngừng điều trị bằng cách giảm liều mirtazapine từ từ như được khuyến nghị trong mục "Cách dùng, liều dùng".
- Nên thận trọng với bệnh nhân bị rối loạn đi tiểu như phì đại tiền liệt tuyến và những bệnh nhân bị glaucoma góc hẹp cấp và tăng áp lực nội nhãn (mặc dù thương tổn ít khi xảy ra do Remeron có hoạt tính kháng cholinergic rất yếu).
- Chứng ngời, nằm không yên/rối loạn tâm thần vận động: Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm liên quan đến sự phát triển chứng ngời, nằm không yên, đặc trưng bởi sự bồn chồn khó chịu hoặc lo âu một cách chủ quan và cần phải vận động, thường đi kèm với việc không có khả năng ngồi yên hoặc đứng yên. Triệu chứng này thường hay xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Trên những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này, tăng liều có thể gây hại cho bệnh nhân.
- Ảnh hưởng của Remeron (mirtazapine) trên khoảng QTc được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược và moxifloxacin gồm 54 người tình nguyện khỏe mạnh

sử dụng phân tích phản ứng tiếp xúc. Thử nghiệm này cho thấy cả liều 45 mg (liều điều trị) và liều 75 mg (trên liều điều trị) đều không ảnh hưởng tới khoảng QTc đến mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Khi sử dụng mirtazapine trong giai đoạn hậu mãi, đã có báo cáo về các trường hợp khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh (Torsades de Pointes), nhịp nhanh thất và đột tử. Đa số các báo cáo xảy ra liên quan với quá liều hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác về khoảng QT kéo dài, bao gồm cả việc dùng đồng thời với các thuốc làm kéo dài khoảng QTc (xem phần "Tương tác thuốc" và phần "Quá liều"). Cần thận trọng khi kê đơn Remeron cho những bệnh nhân đã biết bị bệnh tim mạch hoặc tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài và dùng đồng thời với các thuốc được cho là làm kéo dài khoảng QTc.

Giảm natri máu

Đã có báo cáo giảm natri máu khi sử dụng mirtazapine với tần suất rất hiếm gặp. Nên thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ, như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân điều trị đồng thời bằng các thuốc được biết là gây giảm natri máu.

Hội chứng serotonin

Tương tác với các chất có hoạt tính serotonergic: hội chứng serotonin có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs) với các chất có hoạt tính serotonergic khác (xin xem mục "Tương tác thuốc"). Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là tăng thân nhiệt, cứng đờ, giật rung cơ, sự bất ổn thần kinh tự chủ với khả năng có dao động nhanh các dấu hiệu sinh tồn, những thay đổi về trạng thái tâm thần bao gồm lú lẫn, ảo giác và bồn chồn quá mức dẫn đến mê sảng và hôn mê. Nên thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi kết hợp các thuốc này với mirtazapine. Nên ngừng điều trị với Remeron nếu xảy ra các hội chứng này và thiết lập liệu pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng. Kinh nghiệm sau lưu hành thuốc cho thấy hội chứng serotonin rất hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân chỉ điều trị bằng Remeron (xin xem mục "Tác dụng không mong muốn").

Bệnh nhân cao tuổi

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

Lactose

N/A

Thuốc này chứa lactose. Những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Dữ liệu hạn chế về sử dụng mirtazapine ở phụ nữ có thai không cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Những nghiên cứu trên động vật cũng không thể hiện tác động gây quái thai có liên quan về mặt lâm sàng, tuy nhiên đã quan sát thấy độc tính trên sự phát triển (xin xem mục "Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng"). Nên thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng Remeron cho đến khi sinh, hoặc trong thời gian ngắn ngay trước khi sinh, nên theo dõi trẻ sơ sinh sau khi sinh để điều trị những tác động do ngưng thuốc có thể xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

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

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

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác dược lực học

- Không nên dùng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau ngưng dùng thuốc ức chế MAO. Ngược lại, ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng mirtazapine nên ngưng mirtazapine khoảng hai tuần trước khi điều trị bằng thuốc ức chế MAO (xin xem mục "Chống chỉ định").

Thêm vào đó, cũng giống như các SSRI, việc dùng đồng thời với các chất có hoạt tính trên hệ serotonergic khác (L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, xanh methylen, SSRIs, venlafaxine, lithium và các chế phẩm của St. John's Wort – *Hypericum perforatum*) có thể dẫn đến tỷ lệ các tác dụng liên quan đến serotonin (hội chứng serotonin: xin xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc").

- 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 đối kháng histamine H1, các opioid). Nên thận trọng khi kê đơn những chế phẩm thuốc này với mirtazapine.
- Mirtazapine có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu. Do đó, nên khuyên những bệnh nhân này tránh dùng đồ uống chứa cồn trong khi điều trị bằng mirtazapine.
- Liều dùng mirtazapine 30 mg/lần/ngày làm tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê 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 dược 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.

MTA2

- 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

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 Remeron.

Những phản ứng ngoại ý thường gặp nhất được ghi nhận, xảy ra > 5% bệnh nhân điều trị bằng Remeron trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược (xem dưới đây) là buồn ngủ, an thần, khô miệng, tăng cân, tăng thèm ăn, chóng mặt và mệt mỏi.

Tất cả các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược (bao gồm những chỉ định khác ngoài rối loạn trầm cảm nặng) đều được đánh giá phản ứng ngoại ý của Remeron. Phân tích tổng hợp 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên đến 12 tuần, với 1.501 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 tính tương đồng 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 Remeron so với giả dược, cùng với những tác dụng ngoại ý trong báo cáo tự phát. 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 ngoại ý 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 ngoại ý của Remeron

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)	Chưa biết tần suất
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết					▪ Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất

MA2

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)	Chưa biết tần suất
					sản giảm tiểu cầu) ▪ Tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn nội tiết					▪ 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 ¹ ▪ Tăng thêm ăn ¹				▪ Giảm natri máu
Rối loạn tâm thần		▪ Mơ bất thường ▪ Lú lẫn ▪ Lo âu ^{2,5} ▪ Mất ngủ ^{3,5}	▪ Ác mộng ² ▪ Hưng cảm ▪ Bồn chồn ² ▪ Ảo giác ▪ Rối loạn tâm thần vận động (gồm chứng nằm ngòai không yên, tăng vận động)	▪ Hung hăng	▪ Ý nghĩ tự tử ⁶ ▪ Hành vi tự tử ⁶ ▪ Chứng mộng du
Rối loạn hệ thần kinh	▪ Buồn ngủ ^{1,4} ▪ An thần ^{1,4}	▪ Ngủ lịm ¹ ▪ Chóng mặt	▪ Dị cảm ² ▪ Chân không yên	▪ Giật rung cơ	▪ Co giật (chấn thương) ▪ Hội chứng

Handwritten signature

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)	Chưa biết tần suất
	▪ Nhức đầu ²	▪ Run	▪ Ngất		serotonin ▪ Dị cảm ở miệng ▪ Chứng loạn vận ngôn
Rối loạn mạch		▪ Hạ huyết áp (tư thế)	▪ Hạ huyết áp ²		
Rối loạn dạ dày-ruột	▪ Khô miệng	▪ Buồn nôn ³ ▪ Tiêu chảy ² ▪ Nôn ² ▪ Táo bón ¹	▪ Dị cảm ở miệng	▪ Viêm tụy	▪ Phù miệng ▪ Tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật				▪ Tăng hoạt tính transaminase huyết thanh	
Rối loạn da và mô dưới da		▪ Ngoại ban ²			▪ Hội chứng Stevens-Johnson ▪ Viêm da phỏng rộp ▪ Ban đỏ đa hình ▪ Hoại tử da độc tính

Handwritten signature

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)	Chưa biết tần suất
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		- Đau khớp - Đau cơ - Đau lưng¹			Tiêu cơ vân ⁷
Rối loạn thận và nước tiểu					Bí tiểu
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		- Phù ngoại vi¹ - Mệt mỏi			- Phù toàn thân - Phù cục bộ
Xét nghiệm					Tăng creatinin kinase

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

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

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

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

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

⁶ Đã có báo cáo về những trường hợp có ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử trong quá trình điều trị bằng mirtazapine hoặc khi mới ngừng dùng thuốc (xin xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

MA2

thuốc").

⁷ Đã có báo cáo về các 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 có liên quan tới mirtazapine. 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 Remeron 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, mày đay và tăng triglyceride máu (cũng xem mục "Đặc tính dược lực học")

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SỸ HOẶC DƯỢC SỸ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm hiện tại về quá liều khi dùng riêng Remeron 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân loại dược lý: Thuốc chống trầm cảm, mã ATC: N06AX11

Mirtazapine là một thuốc đối kháng thụ thể α_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 ảnh của mirtazapine được cho là góp phần vào hoạt tính chống trầm cảm, đồng phân đối ảnh S(+) chặn thụ thể α_2 và 5-HT₂ và đồng phân đối ảnh R(-) chặn thụ thể 5-HT₃.

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

Trẻ em:

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng Remeron, 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 dược động học của mirtazapine.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Các đường biến đổi sinh học chính là khử methyl và oxy hóa, sau đó là liên hợp. Dữ liệu *in vitro* trên 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 dược 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.

Dược động học tuyến tính / phi tuyến tính

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

MA2

Nhóm dân số đặc biệt

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng cho thấy không có tác hại đặc biệt nào trên người trong các nghiên cứu về tính an toàn dược lực học, độc tính khi dùng liều lặp lại, tính sinh ung thư hoặc độc tính gen. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột cống và thỏ, không quan sát thấy tác dụng gây quái thai. Khi dùng toàn thân liều cao gấp hai lần liều điều trị tối đa cho người, tỷ lệ trứng chết sau khi làm tổ tăng, thể trọng chuột cống khi mới sinh giảm, và tỷ lệ chuột cống non sống sót sau ba ngày đầu bú sữa giảm.

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

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Remeron nên được bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm ướt.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT

N.V. ORGANON, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands (Hà Lan).

N/A2

Nhóm dân số đặc biệt

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

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng cho thấy không có tác hại đặc biệt nào trên người trong các nghiên cứu về tính an toàn dược lực học, độc tính khi dùng liều lặp lại, tính sinh ung thư hoặc độc tính gen. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột cống và thỏ, không quan sát thấy tác dụng gây quái thai. Khi dùng toàn thân liều cao gấp hai lần liều điều trị tối đa cho người, tỷ lệ trứng chết sau khi làm tổ tăng, thể trọng chuột cống khi mới sinh giảm, và tỷ lệ chuột cống non sống sót sau ba ngày đầu bú sữa giảm.

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

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Remeron nên được bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm ướt.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim; Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Merck Sharp & Dohme Ltd.; Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom
(Anh)



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh