

Rx THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

MIDTARICH 15

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ

NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất: Mirtazapine 15 mg

Thành phần tá dược: Dextrates hydrate, crospovidone, microcrystalline cellulose 101, povidone K30, vanillin, aspartame, silicon dioxide, magnesium stearate.

2. Dạng bào chế:

Viên nén phân tán trong miệng

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Điều trị các giai đoạn trầm cảm nặng ở người lớn.

4. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Cho viên thuốc vào trong miệng, phía trên lưỡi để hòa tan rồi nuốt cùng với nước bọt, không cần dùng thêm nước hay chất lỏng nào khác để uống thuốc. Lưu ý không bẻ vỡ viên trước khi dùng.

Liều dùng:

Người lớn: Liều hàng ngày có hiệu quả thường khoảng 15 đến 45mg; liều bắt đầu là 15 hoặc 30mg. 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 thỏa đáng và an toàn.

Trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi: 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 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 < 40ml/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.

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 ngừng điều trị từ từ để tránh hội chứng cai thuốc.



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.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với mirtazapine và bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế oxy hóa monoamine (monoamine oxidase-MAO).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi:

Không nên dùng mirtazapine trong điều trị cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các hành vi liên quan đến tự tử (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 trở nên trầm trọng, những ý nghĩ hoặc hành vi tự tử và những thay đổi bất thường trong hành vi và nên hỏi ý kiến bác sĩ ngay khi những triệu chứng đó xuất hiện.

Đối với nguy cơ tự tử, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, chỉ đưa cho bệnh nhân một lượng nhỏ nhất viên nén phân tán mirtazapine 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 mirtazapine, 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 mirtazapine. Trong báo cáo định kỳ sau lưu hành thuốc mirtazapine, 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 mirtazapine 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, 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 15mg, trên những bệnh nhân suy thận trung bình (10ml/phút độ thanh thải creatinine < 40ml/phút) và suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 10ml/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 (độ thanh thải creatinine < 80ml/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 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 mirtazapine 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 mirtazapine có hoạt tính kháng cholinergic rất yếu).

Chứng ngội, nằm không yên/rối loạn tâm thần vận động: Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm liên quan đến sự phát triển chứng ngội, 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.

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 mirtazapine 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 huyết 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 huyết.

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. 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 mirtazapine 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 mirtazapine.

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 mirtazapine, các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân cao tuổi được báo cáo không nhiều hơn các nhóm tuổi khác.

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da

Đã có báo cáo liên quan đến việc điều trị mirtazapine gây phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), viêm da bóng nước và ban đỏ đa dạng có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng này, nên ngừng sử dụng mirtazapine ngay lập tức.

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

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

Phụ nữ mang 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.

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là vào cuối thai kỳ có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN). Mặc dù chưa có nghiên cứu

nào về mối liên quan của PPHN với điều trị bằng mirtazapine nhưng không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn này khi tính đến cơ chế tác dụng liên quan (tăng nồng độ serotonin).

Nên thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng mirtazapine 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 ngừng 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/ngừng cho con bú hoặc tiếp tục/ngừng điều trị bằng mirtazapine nên căn cứ vào lợi ích bú sữa mẹ đối với đứa trẻ và lợi ích của người mẹ khi điều trị bằng mirtazapine.

Khả năng sinh sản:

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

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

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác dược lực học:

Các thuốc IMAO: không được phối hợp đồng thời mirtazapine với các thuốc IMAO hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng IMAO. Bệnh nhân không được sử dụng IMAO trong vòng 2 tuần sau khi ngừng mirtazapine.

Thêm vào đó, cũng giống như các SSRI, việc dùng phối hợp 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 xảy ra hội chứng serotonin (xem phần cảnh báo và thận trọng). Cần thận trọng và cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn khi kết hợp các hoạt chất này với mirtazapine.

Mirtazapine có thể làm tăng tác dụng an thần của các thuốc 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 khuyên những bệnh nhân này tránh dùng đồ uống chứa cồn trong khi điều trị bằng mirtazapine.

Mirtazapine liều 30 mg/lần/ngày gây ra sự gia tăng nhỏ 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 kéo dài khoảng QT và/hoặc rối 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).

Tương tác dược động học:

Carbamazepine và phenytoin, các chất gây cảm ứng CYP3A4 làm tăng độ thanh thải mirtazapine khoảng hai lần dẫn đến giảm nồng độ trung bình của mirtazapine trong huyết tương lần lượt là 60% và 45%. Khi thêm carbamazepine hoặc bất kỳ chất gây cảm ứng chuyển hóa gan nào khác

(như rifampicin) vào liệu pháp mirtazapine, có thể phải tăng liều mirtazapine. Khi ngừng dùng những thuốc này, có thể cần phải giảm liều mirtazapine.

Dùng đồng thời với ketoconazole, chất ức chế mạnh CYP3A4, sẽ làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong AUC của mirtazapine lần lượt 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 mạnh, 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 dụng dược động học nào có liên quan tới việc điều trị đồng thời mirtazapine với paroxetine, amitriptyline, risperidone hoặc lithium.

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

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), viêm da bóng nước và ban đỏ đa dạng đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng mirtazapine.

Bệnh nhân trầm cảm biểu hiện một số triệu chứng liên quan đến chính căn bệnh này. Do đó, đôi khi rất khó để xác định triệu chứng nào là kết quả của bệnh và triệu chứng nào là kết quả của việc điều trị bằng mirtazapine.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất, xảy ra ở hơn 5% bệnh nhân điều trị bằng mirtazapine trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả được là buồn ngủ, an thần, khô miệng, tăng cân, tăng cảm giác ngon miệng, chóng mặt và mệt mỏi.

Tất cả các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giả được ở bệnh nhân (bao gồm cả các chỉ định không phải rối loạn trầm cảm nặng) đã được đánh giá về các phản ứng bất lợi của mirtazapine. Phân tích tổng hợp đã xem xét 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên tới 12 tuần, với 1501 bệnh nhân (134 người/năm) sử dụng liều mirtazapine lên đến 60 mg và 850 bệnh nhân (79 người/năm) nhận giả được. Các giai đoạn mở rộng của những thử nghiệm này đã được loại trừ để duy trì khả năng so sánh với điều trị bằng giả được.

Bảng thống kê dưới đây cho thấy tỷ lệ phân loại của các tác dụng không mong muốn xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng thường xuyên có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị bằng mirtazapine so với giả được, cộng với các tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát. Tần suất của các tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát dựa trên tỷ lệ báo cáo về các biến cố này trong các thử nghiệm lâm sàng. Tần suất các tác dụng không mong muốn từ báo cáo tự phát mà không quan sát thấy trường hợp nào trong các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng của giả được với mirtazapine trên bệnh nhân đã được phân loại là “chưa rõ”.

Lớp cơ quan hệ thống	Tần suất	
	(Rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa rõ: suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản giảm tiểu cầu), tăng bạch cầu ái toan	

Lớp cơ quan hệ thống	Tần suất (Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn nội tiết	Chưa rõ: tiết hormone chống bài niệu không phù hợp, tăng prolactin máu (các triệu chứng liên quan đến tiết nhiều sữa và chứng vú to ở nam giới)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: tăng cảm giác thèm ăn ¹ , cân nặng tăng ¹ Chưa rõ: hạ natri máu
Rối loạn tâm thần	Thường gặp: những giấc mơ bất thường, lú lẫn, lo lắng ^{2, 5} , mất ngủ ^{3, 5} Ít gặp: ác mộng ² , hưng cảm, kích động ² , ảo giác, trạng thái bồn chồn Hiếm gặp: hưng hăng Chưa rõ: ý nghĩ tự tử ⁶ , hành vi tự tử ⁶ , chứng mộng du
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: buồn ngủ ^{1, 4} , an thần ^{1, 4} , đau đầu ² Thường gặp: hôn mê ¹ , chóng mặt, run tay, chứng mất trí nhớ ⁷ Ít gặp: dị cảm ² , chân bồn chồn, ngứa Hiếm gặp: cơn co giật cơ Chưa rõ: co giật (chấn thương), hội chứng serotonin, dị cảm, chứng khó nói
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: hạ huyết áp thể đứng Ít gặp: hạ huyết áp ²
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: khô miệng Thường gặp: táo bón ¹ , buồn nôn ³ , tiêu chảy ² , nôn ² Ít gặp: giảm cảm giác ngon miệng Hiếm gặp: viêm tụy Chưa rõ: phù miệng, tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp: tăng hoạt động transaminase huyết thanh
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: phát ban ² Chưa rõ: hội chứng Stevens-Johnson, viêm da bóng nước, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp: đau khớp, đau cơ, đau lưng ¹ Chưa rõ: tiêu cơ vân
Rối loạn thận và tiết niệu	Chưa rõ: bí tiểu
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Chưa rõ: rối loạn cương dương
Rối loạn chung và tình trạng dùng thuốc tại chỗ	Thường gặp: phù ngoại biên ¹ , mệt mỏi Chưa rõ: phù toàn thân, phù nề cục bộ
Xét nghiệm	Chưa rõ: tăng creatine kinase

- ¹ Trong các thử nghiệm lâm sàng, những biến cố này xảy ra thường xuyên hơn có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị bằng mirtazapine so với giả dược.
- ² Trong các thử nghiệm lâm sàng, những biến cố này xảy ra thường xuyên hơn khi điều trị bằng giả dược so với mirtazapine, tuy nhiên tần suất không có ý nghĩa thống kê nhiều hơn.
- ³ Trong các thử nghiệm lâm sàng, những biến cố này xảy ra thường xuyên hơn có ý nghĩa thống kê trong quá trình điều trị bằng giả dược so với mirtazapine.
- ⁴ Việc giảm liều nói chung không làm giảm tình trạng buồn ngủ/an thần nhưng có thể gây nguy hiểm cho hiệu quả chống trầm cảm.
- ⁵ Khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm nói chung, lo âu và mất ngủ (có thể là triệu chứng của trầm cảm) có thể phát triển hoặc trở nên trầm trọng hơn. Khi điều trị bằng mirtazapine, tình trạng lo âu và mất ngủ xuất hiện hoặc trầm trọng hơn đã được báo cáo.
- ⁶ Các trường hợp có ý định tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo trong khi điều trị bằng mirtazapine hoặc sớm sau khi ngừng điều trị.
- ⁷ Trong hầu hết các trường hợp bệnh nhân hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Trong các đánh giá trong phòng thí nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta đã quan sát thấy sự gia tăng thoáng qua các transaminase và gammaglutamyltransferase (tuy nhiên các tác dụng phụ liên quan không được báo cáo thường xuyên hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm mirtazapine so với giả dược).

Trẻ em:

Các tác dụng phụ sau đây thường được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em: tăng cân, nổi mề đay và tăng triglycerid máu.

11. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

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).

Cách xử trí:

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.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm.

Mã ATC: N06AX11

Cơ chế tác dụng: 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), sau đó sử dụng liều cố định (15, 30 hoặc 45 mg) trong 4 tuần khác, không thấy sự khác nhau đáng kể giữa mirtazapine và giả dược ở tiêu chí chính và các tiêu chí phụ. Tăng cân đáng kể ($\geq 7\%$) đã được quan sát thấy ở 48,8% bệnh nhân điều trị bởi mirtazapine so sánh với 5,7% bệnh nhân sử dụng giả dược. Mày dầy (11,8% so với 6,8%) và tăng triglyceride máu (2,9% và 0%) cũng thường được ghi nhận.

13. Đặc tính dược 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 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.

Nhóm dân số đặc biệt: Độ thanh thải thuốc có thể giảm do suy gan hoặc suy thận.

Các nghiên cứu lâm sàng

Dữ liệu an toàn lâm sàng cho thấy không có tác hại nào đặc biệt trên người trong các nghiên cứu về tính an toàn dược lực học, độc tính khi dùng liều lặp lại, 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 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 được 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

nhất 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 enzym gan.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vi (Al-Al) x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 5 vi (Al-Al) x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 10 vi (Al-Al) x 10 viên nén phân tán trong miệng kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ – CHI NHÁNH NHÀ MÁY USARICHPHARM

Địa chỉ: Lô số 12, Đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

Ngày 23 tháng 02 năm 2024

Tổng Giám Đốc



Thái Nhã Ngôn

