



## AUROZAPINE OD

(Mirtazapine Orodispersible Tablets 15 mg,  
30 mg and 45 mg)

AUROZAPINE OD 15 (Mirtazapine  
Orodispersible Tablets 15 mg)

AUROZAPINE OD 30 (Mirtazapine  
Orodispersible Tablets 30 mg)

AUROZAPINE OD 45 (Mirtazapine  
Orodispersible Tablets 45 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Chỉ dùng thuốc này theo đơn của bác sĩ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn  
gặp phải khi sử dụng thuốc

### HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

#### 1. Thành phần, hàm lượng của thuốc

Mỗi viên nén phân tán có chứa:

AUROZAPINE OD 15

- *Hoạt chất*: Mirtazapine 15 mg

- *Tá dược*: Crospovidone, mannitol, microcrystalline cellulose, aspartam, hương dầu tây, hương bạc hà, keo silica khan, magnesium stearat.

AUROZAPINE OD 30

- *Hoạt chất*: Mirtazapine 30 mg

- *Tá dược*: Crospovidone, mannitol, microcrystalline cellulose, aspartam, hương dầu tây, hương bạc hà, keo silica khan, magnesium stearat.

AUROZAPINE OD 45

- *Hoạt chất*: Mirtazapine 45 mg

- *Tá dược*: Crospovidone, mannitol, microcrystalline cellulose, aspartam, hương dầu tây, hương bạc hà, keo silica khan, magnesium stearat.

#### 2. Mô tả sản phẩm

AUROZAPINE OD 15: Viên nén tròn, màu trắng, một mặt khắc số "36" mặt kia khắc chữ A.

AUROZAPINE OD 30: Viên nén tròn, màu trắng, một mặt khắc số "37" mặt kia khắc chữ A.

AUROZAPINE OD 45: Viên nén tròn, màu trắng, một mặt khắc số "38" mặt kia khắc chữ A.

#### 3. Quy cách đóng gói

Hộp 5 vỉ x 6 viên.

#### 4. Thuốc dùng cho bệnh gì

Điều trị bệnh trầm cảm.

#### 5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng

##### a. Liều lượng

###### Người lớn

Liều khởi đầu là 15 hoặc 30 mg/ngày. Sau vài ngày điều trị, bác sĩ của bạn có thể tăng liều đến mức liều phù hợp nhất với bạn (từ 15 mg đến 45 mg một ngày)

Nhìn chung mirtazapine bắt đầu phát huy tác dụng sau 1 đến 2 tuần điều trị. Một liều điều trị phù hợp sẽ có đáp ứng tích cực trong vòng 2 đến 4 tuần. Bạn phải thông báo cho bác sĩ điều trị nếu bạn không cảm thấy tốt hơn hoặc cảm thấy tình trạng xấu đi sau 2 đến 4 tuần điều trị.

###### Đối với bệnh nhân cao tuổi:

Liều cho bệnh nhân cao tuổi cũng giống liều dùng cho người lớn. Chỉ tăng liều cho bệnh nhân cao tuổi khi được theo dõi chặt chẽ của bác sĩ để đạt được kết quả an toàn và như mong muốn.

###### Đối với bệnh nhân suy thận

Liều dùng theo chỉ định của bác sĩ.

###### Đối với bệnh nhân suy gan

Liều dùng theo chỉ định của bác sĩ.

###### Trẻ em

Mirtazapine không khuyến cáo cho bệnh nhân dưới 18 tuổi do các vấn đề liên quan đến độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

##### b. Cách dùng

Uống mirtazapine vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Nên dùng liều duy nhất vào buổi tối trước khi đi ngủ. Tuy nhiên, bác sĩ có thể chia liều cho bạn thành 2 lần/ngày, 1 liều uống vào buổi sáng và 1 liều uống vào buổi tối trước khi đi ngủ. Liều trước khi đi ngủ cao hơn.

Thuốc dùng cho đường uống. Do thuốc tan nhanh nên có thể nuốt thuốc mà

- Thuốc chữa lo âu hoặc mất ngủ như benzodiazepin, thuốc tâm thần phân liệt như olanzapin, thuốc dị ứng như cetirizin, thuốc giảm đau như morphin, kết hợp với mirtazapine có thể tăng triệu chứng buồn ngủ.

- Thuốc điều trị nhiễm trùng thuốc điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn (như erythromycin, thuốc cho các bệnh nấm (như ketoconazol) và thuốc chữa HIV/ AIDS (chẳng hạn như thuốc ức chế HIV-protease) và thuốc cho viêm loét dạ dày (như cimetidin). Khi kết hợp với những loại thuốc có thể làm tăng lượng mirtazapine trong máu. Thông báo cho bác sĩ nếu đang sử dụng thuốc này. Điều này cần thiết để giảm liều mirtazapine, hoặc tăng liều trở lại khi ngừng sử dụng những loại thuốc trên.

- Thuốc trị động kinh như carbamazepin và phenytoin, thuốc cho bệnh lao như rifampicin. Kết hợp cùng mirtazapine có thể làm giảm lượng mirtazapine trong máu. Thông báo cho bác sĩ nếu đang sử dụng những thuốc này. Điều này cần thiết để tăng liều mirtazapine, hoặc giảm liều trở lại khi ngừng sử dụng những loại thuốc trên.

- Thuốc để ngăn ngừa đông máu như warfarin. Mirtazapine có thể làm tăng tác dụng của warfarin vào máu. Thông báo cho bác sĩ nếu đang sử dụng thuốc này để có biện pháp kiểm tra máu phù hợp.

- Thuốc có thể ảnh hưởng đến nhịp đập của tim như một số kháng sinh nhất định và một số thuốc chống loạn thần.

#### Mirtazapine với thức ăn và rượu

Có thể xuất hiện triệu chứng buồn ngủ nếu uống rượu trong khi đang dùng mirtazapine. Không uống rượu bia khi đang dùng thuốc. Có thể sử dụng thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

#### 9. Cần làm gì khi 1 lần quên không dùng thuốc

*Nếu thuốc dùng 1 lần một ngày:*

Bỏ qua liều đã quên và tiếp tục sử dụng thuốc theo lịch trình thông thường. Không dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã bỏ lỡ.

*Nếu thuốc dùng 2 lần một ngày:*

Nếu quên uống liều buổi sáng: uống bù đồng thời với liều buổi tối.

Nếu quên uống liều buổi tối: Bỏ qua liều đã quên và tiếp tục sử dụng thuốc theo lịch trình thông thường. Không uống bù liều vào ngày hôm sau.

Nếu quên uống cả 2 liều: Bỏ qua cả 2 liều đã quên và tiếp tục sử dụng thuốc theo lịch trình thông thường của ngày hôm sau.

#### 10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

#### 11. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Các triệu chứng khi dùng mirtazapine quá liều thường là nhẹ, ức chế hệ thần kinh trung ương kèm mất định hướng, gây ngủ kéo dài có thể xảy ra, cùng với nhịp tim nhanh, tăng hoặc giảm huyết áp nhẹ.

#### 12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Trong trường hợp quá liều hãy liên lạc ngay với bác sĩ để được tư vấn.

#### 13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

##### Đối với trẻ em

Không nên sử dụng thuốc trong điều trị cho bệnh nhân dưới 18 tuổi. Hành vi liên quan đến tự tử (có gắng tự tử và ý nghĩ tự tử), sự thù địch (chủ yếu là gây hấn, hành vi chống đối và tức giận) đã được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm. Nếu cần sử dụng vào nhu cầu lâm sàng cần sử dụng thuốc để điều trị thì bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ các biểu hiện của triệu chứng tự tử. Chưa có dữ liệu nghiên cứu an toàn lâu dài ở trẻ em liên quan đến sự phát triển, trưởng thành và phát triển về mặt nhận thức và hành vi.

##### Tự tử/ ý nghĩ tự tử hoặc biểu hiện lâm sàng xấu đi

Nếu bạn đang chán nản, đôi khi có thể có những suy nghĩ làm tổn hại hoặc tự tử. Những biểu hiện này có thể tăng lên khi bắt đầu sử dụng thuốc chống trầm cảm, vì những thuốc này cần thời gian để phát huy tác dụng, thường là khoảng hai tuần nhưng đôi khi lâu hơn. Điều này thường xảy ra trong trường hợp:

- Bạn đã từng có ý định tự tử hoặc làm tổn thương chính mình

- Người trẻ tuổi. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ của hành vi tự tử với người lớn dưới 25 tuổi ở các vấn đề về tâm thần

Nếu bạn có ý nghĩ tự tử hay làm hại chính mình bất cứ lúc nào, hãy liên hệ với bác sĩ để được tư vấn hoặc đi đến bệnh viện ngay lập tức.

Bạn nên nói chuyện với bạn bè, người thân nếu bạn đang chán nản và yêu cầu họ đọc tài liệu này. Bạn có thể yêu cầu họ cho bạn biết nếu họ nghĩ rằng triệu chứng trầm cảm của bạn ngày càng tệ hơn, hoặc nếu họ đang lo lắng về những thay đổi trong hành vi của bạn.

Cần cẩn trọng đặc biệt khi dùng thuốc nếu bạn có, hoặc đã từng có một trong các tình trạng sau đây. Hãy thông báo cho bác sĩ của bạn về những tình trạng này trước khi dùng thuốc:

## 6. Khi nào không nên dùng thuốc này

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

Không dùng mirtazapine khi đang dùng các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO-Is) hoặc đã sử dụng các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO-Is) trong vòng hai tuần qua.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

## 7. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo các hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp: có thể xảy ra với ít nhất 1 người trong số 10 người sử dụng.

Thường gặp: có thể xảy ra với từ 1 đến dưới 10 người trong số 100 người sử dụng.

Ít gặp: có thể xảy ra với từ 1 đến dưới 10 người trong số 1.000 người sử dụng.

Hiếm gặp: có thể xảy ra với từ 1 đến dưới 10 người trong số 10.000 người sử dụng.

Rất hiếm gặp: có thể xảy ra với ít hơn 1 người trong số 10.000 người sử dụng.

Chưa xác định: không thể dự đoán từ số liệu sẵn có.

**Rối loạn máu và hệ bạch huyết:**

Hiếm gặp: mắt bạch cầu hạt hồi phục được.

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

Hay gặp: thèm ăn và tăng cân sẽ quay trở lại.

**Rối loạn tâm thần:**

Hiếm gặp: ác mộng/giấc mơ đầy màu sắc, tâm thần bồn chồn kèm ngời nham không yên.

**Rối loạn hệ thần kinh:**

Ít gặp: đau đầu, chóng mặt.

**Rối loạn tim:**

Hiếm gặp: Hạ huyết áp thế đứng.

**Rối loạn gan-mật:**

Ít gặp: Tăng nồng độ enzym gan.

**Rối loạn da và mô dưới da:**

Hiếm gặp: ban da.

**Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:**

Hiếm gặp: buồn bực ở chân, đau cơ và đau khớp.

**Các rối loạn chung:**

Hay gặp: Phù toàn thân hay khu trú, mệt mỏi, ngủ gà, buồn ngủ thường xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Giảm liều thường không làm giảm buồn ngủ mà lại ảnh hưởng đến tác dụng chống trầm cảm.

**"Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc"**

## 8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này

Hãy thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân đang sử dụng, đã sử dụng gần đây hoặc có thể dùng bất kỳ một loại thuốc nào khác.

### Không dùng Mirtazapine:

Đồng thời với các thuốc ức chế monoamin oxidase (thuốc ức chế MAO) hoặc trong vòng hai tuần sau khi ngưng điều trị với thuốc ức chế MAO. Tương tự, sau hơn 2 tuần kể từ khi điều trị với mirtazapine bệnh nhân mới được điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Ví dụ về các chất ức chế MAO là moclobemide, tranlycypromin (cả hai đều là thuốc chống trầm cảm) và selegilin (được sử dụng cho bệnh Parkinson).

### Cần trọng khi sử dụng mirtazapine với:

- Các thuốc chống trầm cảm khác như SSRIs, venlafaxin và L-tryptophan hoặc triptans (được sử dụng để điều trị đau nửa đầu), tramadol (giảm đau), linezolid (kháng sinh), lithium (được sử dụng để điều trị một số bệnh tâm thần), xanh methylen (được sử dụng để điều trị nồng độ methemoglobin cao trong máu) và chế phẩm St. John's Wort - Hypericum perforatum (một phương thuốc thảo dược cho bệnh trầm cảm). Trong trường hợp rất hiếm mirtazapine kết hợp với các loại thuốc này có thể dẫn đến hội chứng serotonin. Một số triệu chứng của hội chứng này là: sốt không thể giải thích, đổ mồ hôi, nhịp tim tăng lên, tiêu chảy, co thắt cơ (không kiểm soát), run, phản xạ hoạt động quá mức, bồn chồn, thay đổi tâm trạng. Nếu gặp đồng thời những triệu chứng này, hãy thông báo với bác sĩ ngay lập tức.

- Các thuốc chống trầm cảm nefazodon, có thể làm tăng lượng mirtazapine trong máu. Thông báo cho bác sĩ nếu đang sử dụng thuốc này. Điều này cần thiết để giảm liều mirtazapine, hoặc tăng liều trở lại khi ngừng sử dụng nefazodon.

- Co giật (động kinh): Nếu phát triển cơn co giật hoặc co giật của bạn trở nên thường xuyên hơn, ngưng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức
- Bệnh gan, bao gồm vàng da: nếu vàng da xảy ra, ngưng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức
- Bệnh thận
- Bệnh tim, hoặc huyết áp thấp
- Tâm thần phân liệt: nếu các triệu chứng loạn thần kinh, chẳng hạn như những suy nghĩ hoang tưởng trở nên nặng và thường xuyên hơn, cần liên hệ ngay với bác sĩ
- Hưng trầm cảm (xen kẽ các thời kỳ cảm giác phấn khởi/tăng động và tâm trạng chán nản): nếu bạn bắt đầu cảm thấy phấn chấn hoặc quá vui mừng, ngưng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức
- Bệnh tiểu đường: bạn có thể cần phải điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường khác
- Bệnh về mắt, chẳng hạn như tăng nhãn áp
- Khó khăn trong việc đi tiểu, có thể được gây ra bởi tuyến tiền liệt mở rộng
- Một số loại bệnh tim có thể thay đổi nhịp tim, nhồi máu cơ tim gần đây, suy tim, hoặc uống một số loại thuốc có thể ảnh hưởng đến nhịp tim.

Nếu bạn có các dấu hiệu bị nhiễm trùng như sốt cao không thể giải thích, đau họng và loét miệng; ngưng dùng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức để được xét nghiệm máu. Trong những trường hợp hiếm gặp những triệu chứng này có thể là dấu hiệu của rối loạn trong sản xuất tế bào máu trong tủy xương. Những triệu chứng này xuất hiện phổ biến nhất sau 4 đến 6 tuần điều trị.

Người cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng phụ của thuốc chống trầm cảm.

### Phụ nữ mang thai và cho con bú:

Không dùng mirtazapine trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

### Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Ở một số bệnh nhân, đặc biệt là đối với những bệnh nhân cao tuổi, mirtazapine có thể có tác dụng gây ngủ nhẹ và có thể làm suy giảm sự tỉnh táo và khả năng tập trung. Do vậy, khi dùng mirtazapine bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

## 14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ

Tham vấn bác sĩ, dược sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc.

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ, dược sĩ**

## 15. Hạn dùng của thuốc

36 tháng kể từ ngày sản xuất

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

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

### Aurobindo Pharma Limited

Unit III, Survey No. 313 & 314, Bachupally Village, Quthbullapur Mandal, Ranga Reddy District, Telangana State, India.

## 17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### 1. Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm.

Mã ATC: N06AX11

Mirtazapine là một chất đối kháng  $\alpha$ -2 tiền synap tác dụng trung ương, nó làm tăng dẫn truyền thần kinh noradrenergic và serotonergic trung ương. Sự tăng các dẫn truyền thần kinh serotonergic là đặc hiệu qua trung gian thụ thể 5-HT<sub>1</sub>, vì các thụ thể 5-HT<sub>2</sub> và 5-HT<sub>3</sub> bị ức chế bởi mirtazapine. Cả hai đối hình của mirtazapine đều có tham gia vào tác dụng chống trầm cảm. Đối hình S (+) khóa các thụ thể  $\alpha$ -2 và 5-HT<sub>2</sub> còn đối hình R (-) khóa các thụ thể 5-HT<sub>3</sub>.

Hoạt tính kháng histamin H<sub>1</sub> của mirtazapine khiến nó có tác dụng gây ngủ. Nhìn chung, mirtazapine được dung nạp tốt. Thực tế, nó không có hoạt tính kháng cholinergic và ở liều điều trị nó không có tác động lên hệ tim mạch.

### 2. Các đặc tính dược động học

#### Hấp thu

Sau khi uống viên nén mirtazapine, hoạt chất mirtazapine hấp thu nhanh và mạnh (sinh khả dụng của mirtazapine là 50%), nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến dược động học của mirtazapine.

### Phân bố

Mức độ liên kết của mirtazapine với protein huyết tương khoảng 85%.

### Chuyển hóa sinh học

Con đường chuyển hóa chính là quá trình khử methyl và quá trình oxy hóa, theo sau bởi sự liên kết. Dữ liệu nghiên cứu *in vitro* từ microsomes ở gan người chỉ ra rằng enzym cytochrom P450, CYP2D6 và CYP1A2 có liên quan đến sự hình thành các chất chuyển hóa 8-hydroxy của mirtazapine, trong khi CYP3A4 được coi là chịu trách nhiệm cho sự hình thành

của chất chuyển hóa N-demethyl và N-oxit. Các chất chuyển hóa demethyl có đặc tính được động lực học và được động học tương tự như các hợp chất gốc.

### Thải trừ

Mirtazapine được chuyển hóa và đào thải qua phân và nước tiểu trong vòng một vài ngày. Thời gian bán hủy trung bình khoảng 20 - 40 giờ, đôi khi kéo dài tới 65 giờ hoặc bị rút ngắn đi ở người nam trẻ tuổi. Thời gian bán hủy là cho liều một lần một ngày. Trạng thái ổn định đạt được sau 3 - 4 ngày, sau đó không có tích lũy thêm.

### Tuyến tính/phi tuyến tính

Mirtazapine hiện thị được động học tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo.

### Bệnh nhân suy gan, suy thận

Độ thanh thải của mirtazapine có thể giảm đối với bệnh nhân suy gan, suy thận.

## 3. Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định

### a. Chỉ định

Điều trị bệnh trầm cảm

### b. Liều lượng

#### Người lớn

Liều hiệu quả là từ 15 đến 45 mg/ ngày; liều khởi đầu là 15 hoặc 30 mg/ngày. Nhìn chung mirtazapine bắt đầu phát huy tác dụng sau 1 đến 2 tuần điều trị. Một liều điều trị phù hợp sẽ có đáp ứng tích cực trong vòng 2 đến 4 tuần. Nếu đáp ứng kém thì có thể tăng dần liều lên, tối đa là 45mg/ngày. Nếu vẫn không có đáp ứng khi dùng liều 45 mg/ngày trong 2 đến 4 tuần tiếp theo thì ngừng điều trị với thuốc.

Những bệnh nhân trầm cảm cần điều trị ít nhất 6 tháng để đảm bảo hết các triệu chứng. Sau đó ngừng thuốc dần dần để tránh các triệu chứng do ngừng thuốc đột ngột.

#### Đối với bệnh nhân cao tuổi:

Liều cho bệnh nhân cao tuổi cũng giống liều dùng cho người lớn. Chỉ tăng liều cho bệnh nhân cao tuổi khi được theo dõi chặt chẽ để đạt được kết quả an toàn và như mong muốn.

#### Đối với bệnh nhân suy thận

Thanh thải của mirtazapine có thể bị giảm ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin < 40 ml / phút). Cần lưu ý khi kê đơn mirtazapine cho các bệnh nhân này tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh.

#### Đối với bệnh nhân suy gan

Thanh thải của mirtazapine có thể bị giảm ở bệnh nhân suy gan. Cần lưu ý khi kê đơn mirtazapine cho nhóm bệnh nhân này đặc biệt là với bệnh nhân suy gan nặng do chưa có nghiên cứu cho đối tượng này.

#### Trẻ em

Mirtazapine không khuyến cáo cho bệnh nhân dưới 18 tuổi do các vấn đề liên quan đến độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

### c. Cách dùng

Mirtazapine có thời gian bán hủy là 24 - 40 giờ, do đó có thể dùng viên nén mirtazapine 1 lần/ngày. Dùng liều duy nhất vào buổi tối trước khi đi ngủ. Cũng có thể chia liều làm 2 lần/ngày, 1 liều uống vào buổi sáng và 1 liều uống vào buổi tối trước khi đi ngủ. Buổi tối sử dụng liều cao hơn.

Thuốc dùng cho đường uống. Do thuốc tan nhanh nên có thể nuốt thuốc mà không cần nước.

### d. Chống chỉ định

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

Không dùng mirtazapine khi đang dùng các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO-Is) hoặc đã sử dụng các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO-Is) trong vòng hai tuần qua.

Phụ nữ mang thai và con bú.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

## 4. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc

### Đối với trẻ em

Mặc dù mirtazapine không gây nghiện, kinh nghiệm cho thấy ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng thời gian dài đôi khi có thể dẫn đến triệu chứng cai nghiện. Đa số các phản ứng đều nhẹ và trong giới hạn. Các triệu chứng chóng mặt, kích động, lo âu, đau đầu và buồn nôn là thường gặp nhất. Mặc dù được cho là các triệu chứng cai nghiện, các triệu chứng này cũng có thể liên quan đến các bệnh tiềm ẩn. Việc chấm dứt điều trị với mirtazapine cần được tiến hành dần dần.

- **Cần thận trọng ở bệnh nhân có rối loạn tiêu tiện** như phi đại tuyến tiền liệt và bệnh nhân bị tăng nhãn áp cấp tính góc hẹp và tăng áp suất trong mắt (mặc dù mirtazapine có rất ít khả năng gây ảnh hưởng vì hoạt tính kháng acetylcholin rất yếu).
- **Akathisia / tâm thần bất an:** Việc sử dụng các thuốc chống trầm cảm có liên quan với sự tăng cường của akathisia, biểu hiện là khó chịu, bồn chồn, phiền muộn và đứng ngồi không yên. Điều này rất có thể xảy ra trong vòng vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này, việc tăng liều có thể gây hại.
- Các trường hợp QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh tâm thất, và chết đột ngột đã được báo cáo trong sử dụng mirtazapine. Phần lớn xảy ra do quá liều, hoặc ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác của QT kéo dài, bao gồm việc sử dụng đồng thời các loại thuốc kéo dài QTc. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc lịch sử gia đình với QT kéo dài, và việc sử dụng đồng thời với các thuốc khác để kéo dài khoảng QTc.

### Hạ natri máu

Hạ natri máu, có thể là do sự tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH), đã được báo cáo rất hiếm khi sử dụng các mirtazapine. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ, chẳng hạn như bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc điều trị gây hạ natri máu.

### Hội chứng serotonin

Tương tác với các hoạt chất serotonin: hội chứng serotonin có thể xảy ra khi các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI) được sử dụng đồng thời với các hoạt chất serotonin khác. Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là: tăng thân nhiệt, co cứng, giật rung cơ, bất ổn định tự trị với những biến động nhanh chóng của các dấu hiệu sống, thay đổi trạng thái tinh thần mà bao gồm sự nhầm lẫn, khó chịu và kích động cực đoan tiến tới mê sảng và hôn mê. Cần thận trọng và giám sát lâm sàng chặt chẽ khi các hoạt chất này được kết hợp với mirtazapine. Điều trị bằng mirtazapine ngừng nếu các triệu chứng như vậy xảy ra và cần bắt đầu điều trị hỗ trợ triệu chứng.

### Người cao tuổi

Người cao tuổi thường nhạy cảm hơn, đặc biệt là với các tác dụng không mong muốn của thuốc chống trầm cảm. Báo cáo về tác dụng không mong muốn ở người cao tuổi không được thường xuyên bằng báo cáo trên các nhóm tuổi khác.

### Aspartam

Viên mirtazapine chứa aspartam, một nguồn phenylalanin. Nó có thể có hại cho bệnh nhân bị phenylceton - niệu.

### Phụ nữ mang thai và cho con bú:

Không dùng mirtazapine trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

### Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Ở một số bệnh nhân, đặc biệt là đối với những bệnh nhân cao tuổi, mirtazapine có thể có tác dụng gây ngủ nhẹ và có thể làm suy giảm sự tỉnh táo và khả năng tập trung. Do vậy, khi dùng mirtazapine bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

## 5. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác

### Tương tác dược lực học

Mirtazapine không dùng đồng thời với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau khi ngưng điều trị với thuốc ức chế MAO. Tương tự, sau hơn 2 tuần kể từ khi điều trị với mirtazapine bệnh nhân mới được điều trị bằng thuốc ức chế MAO.

Ngoài ra, như với các thuốc SSRI, dùng đồng thời với các hoạt chất serotonin khác (1-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, xanh methylen, SSRIs, venlafaxine, lithium và sSt. John Wort - Hypericum perforatum - Chế phẩm) có thể dẫn đến các tác dụng liên quan đến serotonin (hội chứng serotonin). Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng khi các hoạt chất này sử dụng kết hợp với mirtazapine.

Mirtazapine có thể làm tăng đặc tính an thần của benzodiazepin và thuốc an thần khác (nhất là thuốc chống loạn thần, thuốc kháng histamin H1, thuốc phiện). Cần thận trọng khi các thuốc này được kê cùng với mirtazapine.

Mirtazapine có thể làm tăng tác dụng trầm cảm thần kinh trung ương của một số thuốc. Bệnh nhân đó đã được khuyến tránh các đồ uống có cồn trong khi dùng

vì liên quan đến tự tử (có gắng tự tử và ý nghĩ tự tử), sự thù địch (chủ yếu là gây hấn, hành vi chống đối và tức giận) đã được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với điều trị bằng giả dược. Nếu căn cứ vào nhu cầu lâm sàng cần sử dụng thuốc để điều trị thì bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ các biểu hiện của triệu chứng tự tử. Chưa có dữ liệu nghiên cứu an toàn lâu dài ở trẻ em liên quan đến sự phát triển, trưởng thành và phát triển về mặt nhân thức và hành vi.

#### Tự tử / ý nghĩ tự tử hoặc biểu hiện lâm sàng xấu đi

Trầm cảm có liên quan với tăng nguy cơ suy nghĩ tự tử, tự gây tổn thương và hành động tự tử (các sự kiện liên quan đến tự tử). Nguy cơ này vẫn còn tồn tại cho đến khi có sự thuyên giảm bệnh đáng kể. Tuy nhiên tiến triển bệnh có thể không xảy ra trong những tuần đầu tiên hoặc lâu hơn trong quá trình điều trị, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ cho đến khi bệnh được cải thiện. Kinh nghiệm lâm sàng chung cho thấy rằng nguy cơ tự tử có thể tăng trong giai đoạn đầu của sự phục hồi.

Bệnh nhân có tiền sử liên quan đến sự kiện tự tử hoặc thể hiện một mức độ mạnh của ý nghĩ tự sát trước khi bắt đầu điều trị được cho là có nguy cơ lớn hơn với ý nghĩ tự tử hoặc hành động tự tử, cần nhận được giám sát cẩn thận trong khi điều trị. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược của thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy sự gia tăng nguy cơ của hành vi tự tử với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Giám sát chặt chẽ với bệnh nhân, đặc biệt với nhóm có nguy cơ cao nên song hành cùng với điều trị bằng thuốc chống trầm cảm đặc biệt là trong điều trị sớm và thay đổi liều lượng. Bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) cần được cảnh báo về sự cần thiết của việc giám sát bất kỳ tình trạng lâm sàng tệ hơn, hành vi tự tử hoặc những suy nghĩ và những thay đổi bất thường trong hành vi của bệnh nhân để tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu những triệu chứng này xảy ra. Liên quan đến khả năng tự sát, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị, chỉ dùng liều thấp nhất đi kèm với giám sát tốt bệnh nhân nhằm giảm nguy cơ quá liều.

#### Rối loạn bạch cầu hội phục được

Rối loạn bạch cầu hội phục được bao gồm giảm bạch cầu hạt hoặc mất bạch cầu hạt, đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng mirtazapine. Giảm bạch cầu hội phục đã được báo cáo như là một hiện tượng hiếm với viên mirtazapine. Rất hiếm trường hợp mất bạch cầu hạt đã được báo cáo, chủ yếu trong các trường hợp từ vong. Các trường hợp từ vong chủ yếu là liên quan tới độ tuổi trên 65. Các bác sĩ cảnh giác với các triệu chứng như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc có dấu hiệu nhiễm trùng khác. Khi các triệu chứng như vậy xảy ra, điều trị phải được dừng lại và tiến hành xét nghiệm máu.

#### Vàng da

Ngừng thuốc nếu vàng da xảy ra.

#### Các trường hợp cần giám sát

Dùng thuốc cần thận cũng như giám sát thường xuyên và chặt chẽ là cần thiết ở những bệnh nhân có bệnh động kinh và hội chứng não hữu cơ; cơ giật động kinh hiếm gặp trong khi điều trị mirtazapine, và cũng như với thuốc chống trầm cảm khác, mirtazapine được dùng một cách thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh. Dừng điều trị ngay lập tức khi bệnh nhân phát triển động kinh, hoặc khi có sự gia tăng tần số cơ giật.

#### Suy gan

Sau khi uống một liều 15 mg duy nhất của mirtazapine, thanh thải của mirtazapine giảm khoảng 35% ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, so với người có chức năng gan bình thường. Nồng độ trung bình trong huyết tương của mirtazapine tăng lên khoảng 55%.

#### Suy thận

Sử dụng một liều 15 mg mirtazapine, ở những bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 40 ml / phút) và nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml / phút) độ thanh thải của mirtazapine giảm tương ứng khoảng 30% và 50% so với người bình thường. Nồng độ trong huyết tương trung bình của mirtazapine tăng tương ứng khoảng 55% và 115%. Không thấy có sự khác biệt đáng kể nào ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin < 80 ml / phút) so với nhóm đối chứng.

#### Bệnh tim mạch

Cần thận trọng và kiểm soát việc dùng thuốc cho bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim gần đây.

#### Huyết áp thấp

#### Đái tháo đường

Đối với những bệnh nhân tiểu đường, các thuốc chống trầm cảm có thể làm ảnh hưởng đến việc kiểm soát đường huyết. Có thể cần điều chỉnh liều insulin hay các thuốc hạ đường huyết đường uống và phải giám sát bệnh nhân chặt chẽ.

Giống như với thuốc chống trầm cảm khác, cần lưu ý những điểm sau đây:

- Các triệu chứng tâm thần có thể xảy ra khi thuốc chống trầm cảm được dùng cho bệnh nhân tâm thần liệt hoặc rối loạn tâm thần khác; những suy nghĩ hoang tưởng xuất hiện nhiều hơn.
- Khi đang điều trị giai đoạn trầm cảm của bệnh rối loạn lưỡng cực, bệnh nhân có thể chuyển sang giai đoạn hưng cảm. Bệnh nhân có tiền sử mania / hypomania được theo dõi chặt chẽ. Mirtazapine ngưng ở bất kỳ bệnh nhân bước vào giai đoạn hưng cảm.

mirtazapine. Mirtazapine liều ở 30 mg mỗi ngày thực tại gây ra tăng hoặc giảm tăng nhỏ nhỏ, nghĩa đáng kể theo chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) liên quan đến điều trị với warfarin. Ở liều cao hơn, không thể loại trừ tác dụng rõ rệt hơn của mirtazapine, do đó khuyến khích theo dõi INR trong trường hợp điều trị đồng thời warfarin với mirtazapine.

Tăng nguy cơ hội chứng QT kéo dài và (hoặc) rối loạn nhịp tâm thất (ví dụ xoắn đỉnh) khi sử dụng mirtazapine đồng thời với các loại thuốc kéo dài khoảng QTc (ví dụ một số thuốc chống loạn thần và thuốc kháng sinh).

#### Tương tác dược động học

Carbamazepin và phenytoin, chất gây cảm ứng CYP3A4, làm tăng thanh thải của mirtazapine lên gấp đôi, dẫn đến làm giảm 45 - 60% nồng độ mirtazapine trong huyết tương. Khi dùng thêm carbamazepin hay một thuốc gây cảm ứng chuyển hóa ở gan (như rifampicin), thì có thể phải tăng liều mirtazapine. Khi ngừng dùng thuốc gây cảm ứng, thì cần phải giảm liều dùng mirtazapine.

Sử dụng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 ketoconazol làm tăng mức độ đỉnh trong huyết tương và AUC của mirtazapine tương ứng khoảng 40% và 50%.

Khi kết hợp cùng cimetidin (chất ức chế yếu của CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4) với mirtazapine, nồng độ trong huyết tương trung bình của mirtazapine có thể tăng hơn 50%. Cần thận trọng và điều chỉnh giảm liều lượng khi sử dụng mirtazapine với chất ức chế mạnh CYP3A4, thuốc ức chế protease HIV, thuốc kháng nấm nhóm azole, erythromycin, cimetidin hoặc nefazodone.

Các nghiên cứu về tương tác không chỉ ra bất kỳ tác dụng dược động học liên quan nào đến việc điều trị đồng thời mirtazapine với paroxetin, amitriptylin, risperidon hoặc lithium.

#### 6. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo các hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  và  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  và  $< 1/1000$ ) và rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ).

##### Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: mất bạch cầu hạt hội phục được.

##### Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

Hay gặp: thêm ăn và tăng cân sẽ quay trở lại.

##### Rối loạn tâm thần:

Hiếm gặp: ác mộng/giấc mơ đầy màu sắc, tâm thần bồn chồn kèm ngồi nằm không yên.

##### Rối loạn hệ thần kinh:

Ít gặp: đau đầu, chóng mặt.

##### Rối loạn tim:

Hiếm gặp: Hạ huyết áp thể đứng.

##### Rối loạn gan-mật:

Ít gặp: Tăng nồng độ enzym gan.

##### Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: ban da.

##### Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:

Hiếm gặp: buồn bực ở chân, đau cơ và đau khớp.

##### Các rối loạn chung:

Hay gặp: Phù toàn thân hay khu trú, mệt mỏi, ngủ gà, buồn ngủ thường xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Giảm liều thường không làm giảm buồn ngủ mà lại ảnh hưởng đến tác dụng chống trầm cảm.

#### 7. Quá liều và cách xử trí

##### Các triệu chứng của quá liều

Các triệu chứng khi dùng mirtazapine quá liều thường là nhẹ, ức chế hệ thần kinh trung ương kèm mất định hướng, gây ngủ kéo dài có thể xảy ra, cũng với nhịp tim nhanh, tăng hoặc giảm huyết áp nhẹ.

##### Cách xử trí

Khi dùng thuốc quá liều, cần rửa dạ dày, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng thích hợp.

##### Văn phòng Đại diện

Aurobindo Pharma Limited

tại thành phố Hồ Chí Minh

Trương Văn phòng