

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 26/5/2015



Sản xuất bởi: Cephalon,
4745 Wiley Post Way,
Salt Lake City, UT 84116, Mỹ.
Đóng gói và xuất xưởng: N.V.
Organon, Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss, Hà Lan.
DNNK - Công ty Cổ phần
Dược liệu TW2,
24 Nguyễn Thị Nghĩa,
Q.1, Tp. Hồ Chí Minh.



**REMERON[®] SolTab
30 MG**

30 tablets
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
Each tablet contains
30 mg mirtazapine
For oral use



Công ty đăng ký thuốc tại Việt Nam:
Merck Sharp & Dahme (Asia) Ltd.

30 tablets
REMERON[®] SolTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
Each tablet contains
30 mg mirtazapine



Tear along the dotted lines



Carefully peel off the lidding foil...



...starting in the corner indicated by the arrow



Place the tablet on the tongue



30 tablets
REMERON[®] SolTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
Each tablet contains
30 mg mirtazapine

30 tablets
REMERON[®] SolTab 30 MG

orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
Each tablet contains
30 mg mirtazapine

Remeron tablets should be kept in the original pack
Store below 30 °C
Protect from light and moisture.
Medicinal product subject to medical prescription
Keep out of the reach and sight of children



Công ty đăng ký thuốc tại Việt Nam:
Merck Sharp & Dahme (Asia) Ltd.

SĐK: XX-XXXX-XX. Thuốc bán theo đơn.
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Mỗi viên nén phân tán chứa 30 mg mirtazapine. Hộp 5 vỉ x 6 viên.

Chỉ định, Liều lượng và Cách dùng, Chống chỉ định, Thận trọng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm.

Bảo quản dưới 30 °C trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm
HD, NSX, số lô SX: xem Exp, Mfg, Lot trên bao bì.



Exp:

Lot:

Mfg:



Handwritten signature



REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

REMERON®
SoiTab 30 MG
orodispersible tablets
Mirtazapine 30 mg
NSX: Cephalon, USA
NDG/XX: N.V. Organon,
The Netherlands
MSD
Exp. date:
Batch no.:

Handwritten signature or initials.



CCDS-MK8246-ALL-022014

8246-VNM-2014-009726

REMERON® SolTab® - Viên phân tán trong miệng

Mirtazapine 30 mg

Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

MÔ TẢ

Viên tròn, màu trắng, cạnh vát, một mặt có mã số "T/Z2".

Mỗi viên phân tán trong miệng Remeron SolTab 30 mg chứa 30 mg mirtazapine.

Tá dược: Mỗi viên phân tán trong miệng Remeron SolTab 30 mg chứa 9,30 mg aspartame và khoảng 56 mg sucrose.

Danh mục tá dược đầy đủ: Sugar spheres, hypromellose, povidone K30, magnesium stearate, basic butylated methacrylate copolymer, aspartame (E951), citric acid anhydrous, crospovidone (type A), mannitol (E421), microcrystalline cellulose, natural and artificial orange flavor (No. SN027512), sodium hydrogen carbonate.

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 lên thần kinh 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, do các thụ thể 5-HT₂ và 5-HT₃ bị chặn bởi mirtazapine. 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 đến hệ tim mạch.

Trẻ em:

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát giả dược cho bệnh nhân trẻ em từ 7 đến 18 tuổi với rối loạn trầm cảm chủ yếu (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 điểm kết thúc sơ cấp và tất cả các điểm kết thúc thứ cấp. 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng Remeron, hoạt chất mirtazapine được hấp thu tốt và nhanh chóng (sinh khả dụng $\approx 50\%$), đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng hai giờ. Tỷ lệ mirtazapine gắn với protein huyết tương khoảng 85%. Nửa đời thải trừ trung bình 20-40 giờ; đôi khi ghi nhận được nửa đời thải trừ dài hơn, lên đến 65 giờ, và ở nam giới trẻ tuổi cũng đã quan sát thấy nửa đời thải trừ ngắn hơn. Nửa đời thải trừ đủ để dùng thuốc một lần/ngày. Nồng độ ổn định đạt được sau 3-4 ngày, sau đó không tích lũy thêm. Mirtazapine có dược động học tuyến tính trong giới hạn liều khuyến nghị. Thức ăn không ảnh hưởng đến dược động học của mirtazapine.

Mirtazapine được chuyển hóa rộng khắp và được thải trừ qua nước tiểu và phân trong vài ngày. 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.

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. Bước 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, không do độc tính gen liên quan tới điều trị dài hạn với liều cao các thuốc gây cảm ứng enzyme gan.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị giai đoạn trầm cảm chủ yếu.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn

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

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 "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt") 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 "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt", 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 "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt").

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 "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt").

Nửa đời thải trừ 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 (xem dưới đây).

1. Không làm vỡ viên phân tán trong miệng

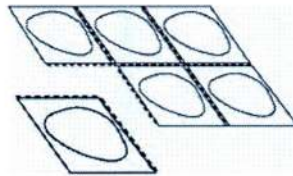
Để tránh làm vỡ viên phân tán trong miệng, không được ấn lên ô chứa thuốc (Hình A).



Hình A.

2. Tách rời từng ô chứa thuốc

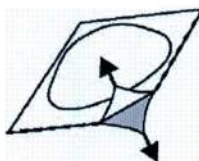
Mỗi vỉ có sáu ô chứa thuốc, có đường rãnh cửa để tách rời mỗi ô. Tách rời một ô chứa thuốc bằng cách xé dọc đường chấm chấm (Hình 1).



Hình 1.

3. Mở lá nhôm

Cẩn thận mở lá nhôm, bắt đầu từ góc được chỉ bằng mũi tên (Hình 2 và 3).



Hình 2.





Hình 3.

4. Lấy viên phân tán trong miệng ra

Hãy lấy viên phân tán trong miệng ra bằng tay khô và đặt viên thuốc lên trên lưỡi (Hình 4).



Hình 4.

Viên phân tán trong miệng sẽ rã nhanh chóng và có thể nuốt được mà không cần nước.

Nếu bạn quên uống Remeron

Nếu bạn uống thuốc một lần mỗi ngày

- Nếu bạn quên uống Remeron, không được uống liều đã quên. Hãy bỏ qua liều đó. Hãy uống liều tiếp theo ở thời gian như bình thường.

Nếu bạn uống thuốc hai lần mỗi ngày

- Nếu bạn quên uống liều buổi sáng, đơn giản là hãy uống liều này cùng với liều buổi tối.
- Nếu bạn quên uống liều buổi tối, không được uống liều đã quên cùng với liều của buổi sáng ngày hôm sau; hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục với những liều sáng và tối như bình thường.
- Nếu bạn quên uống cả hai liều, không được cố gắng uống bù lại những liều đã quên. Hãy bỏ qua cả hai liều và tiếp tục uống thuốc của ngày hôm sau với liều sáng và tối như bình thường.

Bệnh nhân trầm cảm nên được điều trị trong một chu kỳ 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 “Thận trọng và cảnh báo đặc biệt”).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Sử dụng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế oxy hóa monoamine (monoamine oxidase-MAO) (xin xem mục “Tương tác”).

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Không nên dùng Remeron 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 (mưu toan 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 muốn 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 tăng cường 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 trong miệng 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 xuất 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, 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 tiểu đường, thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi sự điều hòa glucose. Liều insulin và/hoặc thuốc gây giảm glucose huyết 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 tâm thần 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 "Liều lượng và cách 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 ngồi, nằm không yên/rối loạn tâm thần vận động: Việc sử dụng thuốc chống trầm cảm liên quan đến sự phát triển chứng ngồi, 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 gần như chắc chắn 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.
- Đã có báo cáo về các trường hợp khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh (Torsades de Pointes), nhịp nhanh thất và đột tử khi sử dụng mirtazapine trong giai đoạn hậu mãi. 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” 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 huyết

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 (xem mục “Tương tác”). Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể là sốt cao, cứng đờ, giật rung cơ, sự bất ổn tự trị với khả năng có dao động nhanh các dấu hiệu sống còn, những thay đổi về trạng thái tinh thần bao gồm lú lẫn, ảo ảnh 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. Việc điều trị với mirtazapine nên được ngừng 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.

Sucrose

Remeron SolTab có viên đường hình cầu chứa sucrose. Bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu men sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Aspartame

Remeron SolTab chứa aspartame là nguồn cung cấp phenylalanine. Mỗi viên 30 mg mirtazapine chứa 5,2 mg phenylalanine. Thuốc có thể gây hại cho bệnh nhân đang bị phenylketone niệu.

TƯƠNG TÁC

Tương tác dược lực học

- Không nên dùng đồng thời mirtazapine với các thuốc ức chế MAO hoặc trong vòng hai tuần sau ngừng dùng thuốc ức chế MAO. Ngược lại, ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng mirtazapine nên ngừng 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 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 mắc phải các chứng bệnh liên quan đến serotonin (hội chứng serotonin: xin xem mục “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt”). Nên thận trọng và cần phải theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn khi những hoạt chất này được dùng kết hợp với mirtazapine.

- Mirtazapine có thể làm tăng đặc tính an thần của các benzodiazepine và các thuốc an thần khác (đặc biệt là hầu hết các thuốc chống loạn thần, các thuốc đối vận 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 cimetidine (chất ức chế yếu CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4) với mirtazapine, nồng độ huyết tương trung bình của mirtazapine có thể tăng trên 50%. Nên thận trọng và có thể phải giảm liều khi dùng đồng thời mirtazapine với các chất có khả năng ức chế CYP3A4, các chất ức chế HIV protease, các thuốc kháng nấm họ azole, erythromycin, cimetidine hoặc nefazodone.
- Các nghiên cứu về tương tác không thấy bất kỳ tác động dược động học nào có liên quan tới việc điều trị đồng thời mirtazapine với paroxetine, amitriptyline, risperidone hoặc lithium.

THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Dữ liệu có hạn 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 sau khi sinh để điều trị những tác động do ngưng thuốc có thể xảy ra.

Những nghiên cứu trên động vật và dữ liệu có hạn 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 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 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.

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 tác dụng phụ được báo cáo thường gặp nhất, 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 tác dụng phụ của Remeron. Phân tích tổng hợp 20 thử nghiệm, với thời gian điều trị dự kiến lên đến 12 tuần, trên 1501 bệnh nhân (134 người-năm (person years)) dùng liều mirtazapine lên đến 60 mg và 850 bệnh nhân (79 người-năm) dùng giả dược. Pha mở rộng của những thử nghiệm này đã được loại trừ để đảm bảo khả năng có thể so sánh được với trị liệu bằng giả dược.

Bảng 1 thể hiện tỷ lệ các tác dụng phụ 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 phụ trong báo cáo tự phát. Tần suất tác dụng phụ trong báo cáo tự phát được tính dựa trên tỷ lệ báo cáo những sự kiện này trong các nghiên cứu lâm sàng. Tần suất tác dụng phụ trong báo cáo tự phát mà không quan sát thấy trên bệnh nhân nào trong các bệnh nhân tham gia thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược được phân loại vào nhóm 'Chưa biết'.

Bảng 1. Tác dụng phụ của Remeron

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1,000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)	Chưa biết tần suất
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết					<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suy tủy xương (giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu) ▪ Tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tăng cân¹ ▪ Tăng thêm ăn¹ 				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giảm natri huyết
Rối loạn tâm thần		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mơ bất thường ▪ Lú lẫn ▪ Lo âu^{2,5} ▪ Mất ngủ^{3,5} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ác mộng² ▪ Hưng cảm ▪ Bồn chồn² ▪ Ảo giác ▪ Rối loạn tâm thần vận động (gồm chứng nằm ngòì không yên, tăng vận động) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hung hăng 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ý nghĩ tự tử⁶ ▪ Hành vi tự tử⁶
Rối loạn hệ thần kinh	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buồn ngủ^{1,4} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ngủ lịm¹ ▪ Chóng mặt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dị cảm² ▪ Rung chi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giật rung cơ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Co giật (chấn

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1,000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)	Chưa biết tần suất
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ An thần^{1,4} ▪ Nhức đầu² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Run 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ngất 		<ul style="list-style-type: none"> thương) ▪ Hội chứng serotonin ▪ Dị cảm ở miệng ▪ Chứng loạn vận ngôn
Rối loạn mạch		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hạ huyết áp (tư thế) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hạ huyết áp² 		
Rối loạn dạ dày-ruột	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Khô miệng 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buồn nôn³ ▪ Tiêu chảy² ▪ Nôn² ▪ Táo bón¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dị cảm ở miệng 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viêm tụy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phù miệng ▪ Tăng tiết nước bọt
Rối loạn gan mật				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tăng hoạt tính transamina se huyết thanh 	
Rối loạn da và mô dưới da		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ngoại ban² 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hội chứng Stevens-Johnson ▪ Viêm da phỏng rộp ▪ Ban đỏ đa hình ▪ Hoại tử da độc tính

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1,000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)	Chưa biết tần suất
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		<ul style="list-style-type: none">▪ Đau khớp▪ Đau cơ▪ Đau lưng¹			
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		<ul style="list-style-type: none">▪ Phù ngoại vi¹▪ Mệt mỏi			<ul style="list-style-type: none">• Phù toàn thân• Phù cục bộ

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

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

³ Trong các thử nghiệm lâm sàng, những tác dụng phụ này xảy ra trong quá trình điều trị bằng giả dược thường xuyên hơn so với 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 "Thận trọng và cảnh báo đặc biệt").

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 phụ 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 cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Kinh nghiệm hiện tại về quá liều 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 hoặc 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.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm ướt.

Để xa tầm tay trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Mỗi hộp chứa 5 vỉ x 6 viên phân tán trong miệng.

NHÀ SẢN XUẤT

Sản xuất bởi: CEPHALON, 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, UT 84116, U.S.A.

Đóng gói và xuất xưởng bởi: N.V. ORGANON, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands.



16

TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng