

## GLIGCA 25

*Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### THÀNH PHẦN CỘNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim GLIGCA 25 chứa:

**Thành phần dược chất:** Milnacipran hydroclorid 25 mg

**Thành phần tá dược:** Dibasic calci phosphat dihydrat, polyvinyl pyrrolidon (PVP K30), croscarmellose sodium, silicon dioxyd colloidal (Acrosil 200), talc, magnesi stearat, polyvinyl alcol (PVA), polyethylen glycol 6000 (PEG 6000), titan dioxyd.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt khum - tron, cạnh và thành viên lạnh lặn.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh đau cơ xơ hoá.

**Không được dùng điều trị cho trẻ em.**

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

#### Cách dùng:

GLIGCA 25 được dùng bằng đường uống. Uống cùng hoặc không cùng với thức ăn (uống cùng với thức ăn có thể cải thiện khả năng dung nạp của thuốc).

#### Liều dùng:

*Liều khuyến cáo*

- *Người lớn:*

Liều khuyến cáo là 50 mg x 2 lần/ngày.

Dựa trên tình hiệu quả và liều dung nạp của thuốc có thể được hiệu chỉnh theo phác đồ điều trị sau:

Ngày 1: 12,5 mg x 1 lần/ngày.

Ngày 2-3: 12,5 mg x 2 lần/ngày.

Ngày 4-7: 25 mg x 2 lần/ngày.

Sau ngày thứ 7: 50 mg x 2 lần/ngày.

Dựa vào đáp ứng của từng bệnh nhân, liều có thể tăng lên đến 200 mg/ngày (100 mg x 2 lần/ngày). Liều trên 200 mg/ngày chưa được nghiên cứu.

GLIGCA 25 nên được giảm liều từ từ và không ngưng thuốc đột ngột sau khi sử dụng kéo dài.

- *Bệnh nhân suy thận:*

+ Bệnh nhân suy thận nhẹ: Không cần điều chỉnh liều.

+ Bệnh nhân suy thận vừa: Thận trọng.

+ Bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin ước tính từ 5 - 29 ml/phút), liều duy trì nên giảm 50% còn 50 mg/ngày (25 mg x 2 lần/ngày).

Tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân, liều có thể tăng đến 100 mg/ngày (50 mg x 2 lần/ngày).

Milnacipran không khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

- *Bệnh nhân suy gan:*

Không cần điều chỉnh liều.

Đối với bất kỳ các loại thuốc nào, cần thận trọng ở những bệnh nhân suy gan nặng.

- *Bệnh nhân cao tuổi:*

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi nếu chức năng thận không bị suy giảm nghiêm trọng.

- *Trẻ em:*

An toàn và hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được thành lập.

- *Ngưng dùng Milnacipran:*

Như với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI) và các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin (SSRI) khác. Nên theo dõi các triệu chứng ở những bệnh nhân khi ngưng điều trị. Milnacipran nên giảm liều từ từ và không ngưng thuốc đột ngột sau khi sử dụng kéo dài.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với Milnacipran hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

- Không sử dụng MAOIs để điều trị các rối loạn tâm thần đồng thời với Milnacipran hoặc trong vòng 5 ngày sau khi ngưng điều trị với Milnacipran. Không sử dụng Milnacipran trong vòng 14 ngày kể từ ngày ngưng MAOIs nhằm điều trị rối loạn tâm thần.

- Không bắt đầu điều trị Milnacipran ở bệnh nhân đang dùng methyl linezolid hoặc tiêm tĩnh mạch xanh methylen.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

#### Có ý định tự tử

Milnacipran là các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin (SNRI) có chọn lọc, giống như các thuốc điều trị trầm cảm và các rối loạn tâm thần khác.

Các thuốc chống trầm cảm, bao gồm, các thuốc ức chế tái hấp thu norepinephrin và/ hoặc serotonin, có thể làm nặng hơn bệnh trầm cảm hoặc có ý định tự tử ở một số bệnh nhân trong giai đoạn đầu điều trị.

Ở tất cả những bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế tái hấp thu norepinephrin và/ hoặc serotonin cho bất kỳ chỉ định nào cần được theo dõi thích hợp và chặt chẽ về tình trạng lâm sàng nặng hơn, ý định tự tử và thay đổi bất thường trong hành vi, đặc biệt là trong vài tháng đầu của một liệu trình điều trị bằng thuốc, hoặc trong thời gian thay đổi, tăng hoặc giảm liều lượng.

Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân nên theo dõi về việc tình trạng bệnh nặng hơn, hành vi / ý định tự tử và thay đổi bất thường trong hành vi và thông báo ngay cho bác sỹ khi phát hiện biểu hiện bất thường ở bệnh nhân.

#### Hội chứng serotonin

Tiền triển hội chứng serotonin đe dọa đến tính mạng, giống như các phản ứng đã được báo cáo với SNRI và SSRI, bao gồm Milnacipran nhưng đặc biệt với việc dùng đồng thời các thuốc serotonergic (bao gồm cả triptans, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, bupirion, amphetamin và St. John's Wort), với các thuốc làm giảm chuyển hoá của serotonin (đặc biệt MAOI, cả hai đều điều trị rối loạn tâm thần và những thuốc khác như linezolid và xanh methylen tiêm tĩnh mạch).

Hội chứng serotonin có thể bao gồm những thay đổi về tình trạng tâm thần (như kích động, mê sảng, hôn mê), tình trạng bất ổn tự chủ (như nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, chóng mặt, chảy máu, đỏ bừng mặt, tăng thân nhiệt), các triệu chứng thần kinh cơ (như run, cứng, giết rung cơ, tăng phản xạ, mất phối hợp) co giật và/ hoặc các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy).

#### Tăng huyết áp

Tăng huyết áp liên tục có thể có ảnh hưởng bất lợi. Các trường hợp tăng huyết áp cần được điều trị ngay lập tức.

Ảnh hưởng đáng kể của Milnacipran đối với huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp hoặc bệnh tim chưa được đánh giá có hệ thống. Nên thận trọng khi sử dụng Milnacipran ở những bệnh nhân này. Huyết áp nên được đo trước khi bắt đầu điều trị và được đo định kỳ trong suốt quá trình điều trị với Milnacipran. Tăng huyết áp từ trước và các bệnh tim mạch khác nên được điều trị trước khi bắt đầu điều trị với Milnacipran. Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp liên tục trong khi dùng Milnacipran, việc giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc nên được xem xét.

#### Tăng nhịp tim

Nên đo nhịp tim trước khi bắt đầu điều trị và đo định kỳ trong suốt quá trình điều trị với Milnacipran. Loạn nhịp tim sẵn có và các bệnh tim khác cần được điều trị trước khi bắt đầu điều trị với Milnacipran. Nên giảm liều hoặc ngưng dùng Milnacipran ở những bệnh nhân bị tăng nhịp tim dai dẳng.

#### Co giật

Milnacipran chưa được đánh giá có hệ thống ở những bệnh nhân bị rối loạn co giật.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc đánh giá Milnacipran ở những bệnh nhân đau cơ xơ hoá, co giật/ chứng co giật chưa được báo cáo. Tuy nhiên, co giật đã được báo cáo thường xuyên ở những bệnh nhân được điều trị với Milnacipran cho các rối loạn khác ngoài đau cơ xơ hoá. Milnacipran nên được kê đơn cẩn thận ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật.

#### Nhiễm độc gan

Đã có trường hợp tăng enzym gan và có báo cáo tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm viêm gan kịch phát với Milnacipran từ kinh nghiệm dùng thuốc ở thị trường nước ngoài. Trong trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng, có những điều kiện lâm sàng tiềm ẩn quan trọng và/ hoặc sử dụng nhiều thuốc dùng chung.

Milnacipran nên ngưng dùng ở những bệnh nhân bị vàng da hoặc có những bằng chứng khác của rối loạn chức năng gan.

#### Ngưng điều trị với Milnacipran

Hội chứng ngưng thuốc đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng sau khi ngưng thuốc Milnacipran, giống như với các SNRI và SSRI khác.

Milnacipran, và các SNRI và SSRI khác, đã có báo cáo tự phát về các tác dụng không mong muốn cho thấy sự dung nạp và sự phụ thuộc vật lý xảy ra khi ngưng các loại thuốc này, đặc biệt khi ngưng thuốc đột ngột. Các tác dụng không mong muốn bao gồm: tâm trạng khó chịu, cáu gắt, kích động, chóng mặt, rối loạn giấc quan (ví dụ: dị cảm như cảm giác sốc điện), lo âu, lú lẫn, nhức đầu, thờ ơ, rối loạn cảm xúc, mất ngủ, hưng cảm, ú tai và co giật. Mặc dù những triệu chứng này nói chung là có giới hạn, một số đã được báo cáo là nghiêm trọng.

Bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng này khi ngưng điều trị với Milnacipran. Milnacipran nên được giảm liều dần và không ngưng thuốc đột ngột sau khi sử dụng kéo dài. Nếu các triệu chứng không dung nạp xảy ra sau khi giảm liều hoặc sau khi ngưng điều trị, việc kê đơn liều trước đây có thể được xem xét. Sau đó, bác sĩ có thể tiếp tục giảm liều nhưng với tốc độ đều đặn hơn.

#### Hạ natri huyết

Hạ natri huyết có thể xảy ra do điều trị với SSRI và SNRI, bao gồm cả Milnacipran.

Trong nhiều trường hợp, hạ natri huyết dường như là kết quả của hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH). Các trường hợp có natri huyết thanh thấp hơn 110 mmol/L đã được báo cáo.

Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ cao trong sự tiến triển hạ natri huyết với SNRI, SSRI, hoặc Milnacipran. Ngoài ra, bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu hoặc những người giảm cân có thể có nguy cơ cao hơn. Việc ngưng dùng Milnacipran nên được xem xét ở những bệnh nhân có triệu chứng hạ natri huyết.

#### Chảy máu bất thường

SSRI và SNRI, kể cả Milnacipran, có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Sử dụng đồng thời aspirin, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), warfarin và các thuốc chống đông máu khác có thể làm tăng nguy cơ này.

Các báo cáo và nghiên cứu dịch tễ học (trường hợp kiểm soát và thiết kế nhóm) đã chứng minh mối liên quan giữa việc sử dụng các loại thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và sự xuất hiện của chảy máu đường tiêu hóa. Các triệu chứng chảy máu liên quan đến việc sử dụng SSRI và SNRI từ vết bầm tím, tụ máu, chảy máu cam và đốm xuất huyết đến xuất huyết đe dọa đến tính mạng.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về nguy cơ chảy máu liên quan đến việc sử dụng đồng thời Milnacipran và các NSAID, aspirin, hoặc các loại thuốc khác ảnh hưởng đến sự đông máu.

#### Sự kích thích hưng cảm

Không có kích thích hưng cảm hoặc hưng cảm nào được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá ảnh hưởng của Milnacipran ở những bệnh nhân đau cơ xơ hóa. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng này đã loại trừ những bệnh nhân bị trầm cảm nặng hiện tại. Sự kích thích hưng cảm và hưng cảm đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị rối loạn tâm trạng, những người đã được điều trị bằng các loại thuốc tương tự khác cho bệnh trầm cảm. Cũng như các thuốc khác, Milnacipran nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hưng phấn.

#### Bệnh nhân có tiền sử không bài niệu

Do những ảnh hưởng không adrenalin, các SNRI kể cả Milnacipran có thể ảnh hưởng đến sự đề kháng của niệu đạo và sự tiểu tiện. Trong các thử nghiệm bệnh đau cơ xơ hóa có kiểm soát, khó tiểu xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng Milnacipran (1%) so với bệnh nhân điều trị giả dược (0,5%). Thận trọng khi sử dụng Milnacipran ở những bệnh nhân có tiền sử tiểu khó, đặc biệt là ở bệnh nhân nam phi đại tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt, và các rối loạn tắc nghẽn đường tiết niệu dưới khác.

Bệnh nhân nam dễ bị tác dụng không mong muốn đến đường sinh dục, chẳng hạn như khó tiểu hoặc bí tiểu, và có thể bị đau tinh hoàn hoặc rối loạn xuất tinh.

#### Glaucoma góc đóng

Sự giãn nở của đồng tử xảy ra sau khi sử dụng các loại thuốc SNRI bao gồm Milnacipran có thể kích hoạt một cuộc tấn công góc đóng ở một bệnh nhân có góc hẹp giải phẫu, người không cắt bỏ màng mắt.

#### Sử dụng đồng thời với rượu

Vì có khả năng Milnacipran có thể làm nặng thêm bệnh gan đã có từ trước, Milnacipran không nên được kê đơn cho những bệnh nhân có sử dụng rượu đáng kể hoặc có bằng chứng về bệnh gan mãn tính.

### SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

**Phụ nữ có thai**

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ hoặc được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Trẻ sơ sinh tiếp xúc với 2 loại thuốc ức chế tái hấp thu là serotonin và norepinephrin (như Milnacipran), hoặc các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc trẻ serotonin ở 3 tháng cuối thai kỳ đã phát triển các biến chứng có thể phát sinh ngay lập tức khi dùng thuốc. Chỉ nên sử dụng Milnacipran trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích của người mẹ hơn hẳn nguy cơ tiềm ẩn cho bào thai.

**Phụ nữ cho con bú**

Milnacipran xuất hiện trong sữa mẹ khi điều trị. Trong một nghiên cứu được đồng học, liều uống 50 mg Milnacipran hydrochloride được dùng cho 8 người phụ nữ đang cho con bú ít nhất 12 tuần sau sinh và cai sữa cho trẻ sơ sinh. Ước tính liều tối đa hàng ngày trẻ sơ sinh nhận được từ sữa mẹ (với mức tiêu thụ sữa trung bình 150 mL/kg/ngày) là khoảng 5% lượng Milnacipran của người mẹ dùng dựa trên nồng độ đỉnh trong huyết tương. Ở hầu hết các bệnh nhân, nồng độ đỉnh của Milnacipran tìm thấy trong sữa mẹ trong vòng 4 giờ sau khi người mẹ dùng thuốc. Do dữ liệu trẻ sơ sinh dùng Milnacipran còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

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

Milnacipran có thể làm giảm khả năng thể chất và tinh thần cần thiết để thực hiện các hoạt động như vận hành máy móc, kể cả lái xe. Cần thông báo cho bệnh nhân thận trọng với việc lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi biết rõ điều trị với Milnacipran không làm ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Tương tác của thuốc**

**Các thuốc ức chế monoamine Oxidase (MAOI)**

Khi dùng đồng thời Milnacipran với MAOI làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin.

**Các thuốc serotonergic**

Khi dùng đồng thời Milnacipran với các thuốc serotonergic làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin.

**Triptan**

Đã có báo cáo hiếm gặp hội chứng serotonin khi sử dụng SSRI và triptan. Nếu việc điều trị đồng thời Milnacipran với triptan đã được cảnh báo trên lâm sàng, khuyến bệnh nhân thận trọng khi bắt đầu điều trị và tăng liều.

**Catecholamin**

Milnacipran ức chế tái hấp thu norepinephrin. Do đó, việc sử dụng đồng thời với Milnacipran với epinephrin và norepinephrin có thể liên quan đến tăng huyết áp kịch phát và loạn nhịp tim.

**Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương**

Milnacipran ảnh hưởng chính lên hệ thần kinh trung ương, nên thận trọng khi dùng kết hợp với các loại thuốc trung ương khác, kể cả các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự.

**Clomipramin:** Trong một nghiên cứu tương tác thuốc, sự gia tăng hưng phấn và hạ huyết áp thể đứng đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân chuyển từ clomipramin sang Milnacipran.

**Digoxin**

Dùng đồng thời Milnacipran với digoxin có khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn về huyết động học. Hạ huyết áp thể đứng và nhịp tim nhanh đã được báo cáo khi dùng đồng thời với digoxin đường tiêm tĩnh mạch (1 mg). Tránh dùng đồng thời Milnacipran và digoxin tiêm tĩnh mạch.

**Clonidin**

Do Milnacipran ức chế tái hấp thu norepinephrin, dùng đồng thời với clonidin có thể ức chế tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin.

**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.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)**

**Tác dụng phụ dẫn đến dừng thuốc:**

Dùng thuốc đo tác dụng phụ gặp nhiều hơn trên bệnh nhân điều trị với Milnacipran 200 mg/ngày so với dùng liều Milnacipran 100 mg/ngày.

**Tác dụng phụ thường gặp nhất trên thử nghiệm giả được có kiểm soát:** Phản ứng thường gặp là buồn nôn. Tác dụng thường gặp nhất (tỉ lệ ≥ 5% và hai lần giả được) trên bệnh nhân dùng Milnacipran gồm táo bón, ợ nóng, tăng tiết mồ hôi, nôn ói, hồi hộp, tăng nhịp tim, khô miệng và tăng huyết áp.

**Thay đổi cân nặng:**

Trên bệnh nhân điều trị với Milnacipran trong vòng 3 tháng cho thấy giảm cân nặng khoảng 0,8 kg ở cả nhóm dùng Milnacipran 100 mg/ngày và 200 mg/ngày so với giảm trung bình 0,2 kg ở nhóm dùng giả được.

**Tác dụng trên niệu sinh dục nam:**

Trên thử nghiệm giả được có kiểm soát thấy tối thiểu 2% bệnh nhân nam điều trị với Milnacipran và xảy ra tỷ lệ cao hơn ở nhóm dùng giả được như: khó tiểu, rối loạn xuất tinh, rối loạn cương dương, giảm ham muốn, viêm tuyến tiền liệt, đau bìu, đau tinh hoàn, sưng tinh hoàn, bí tiểu, đau niệu đạo, giảm lưu lượng nước tiểu.

**Tác dụng phụ khác quan sát được trên thử nghiệm lâm sàng**

**Phản ứng có hại quan trọng chủ yếu về lâm sàng (xem mô tả trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).**

**Phản ứng có hại được phân loại theo hệ thống cơ thể và được liệt kê theo thứ tự tần số giảm dần.**

- Rối loạn đường tiêu hóa: tiêu chảy, khó tiêu, trào ngược dạ dày thực quản, đầy hơi, trướng bụng.
- Rối loạn chung: mệt mỏi, phù ngoại biên, khó chịu, sốt.
- Nhiễm trùng đường tiểu, viêm bàng quang.
- Biểu chứng của chấn thương: bầm, tó ngã.
- Tăng hoặc giảm cân nặng.
- Rối loạn chuyển hóa: tăng cholesterol máu.
- Rối loạn hệ thần kinh: buồn ngủ, rối loạn vị giác.
- Rối loạn tâm thần: ức chế, căng thẳng.
- Rối loạn da: đỏ mô hôi dêm.

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

**QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Triệu chứng**

Trong quá trình lưu hành thuốc, kết quả từ vọng đã được báo cáo cho quá liều cấp tính chủ yếu liên quan đến nhiều loại thuốc mà chỉ với Milnacipran. Các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất bao gồm tăng huyết áp, ngừng tim, thay đổi mức độ ý thức (từ buồn ngủ đến hôn mê), trạng thái lú lẫn,

chóng mặt và tăng men gan.

**Cách xử trí**

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho Milnacipran, nhưng nếu hội chứng serotonin xảy ra, việc điều trị đặc hiệu (như với cyproheptadin và/ hoặc kiểm soát nhiệt độ) có thể được xem xét. Trong trường hợp quá liều cấp tính, việc điều trị nên bao gồm những biện pháp chung được sử dụng trong xử trí quá liều với bất kỳ loại thuốc nào.

Hô hấp thích hợp, oxy hóa và thông khí phải được đảm bảo, nhịp tim và dấu hiệu sinh tồn cần được theo dõi. Việc gây nôn không được khuyến cáo. Rửa dạ dày với một ống thông miệng dạ dày lớn có lỗ để bảo vệ đường thở thích hợp, nếu cần thiết, có thể được chỉ định nếu được thực hiện ngay sau khi uống hoặc ở bệnh nhân có triệu chứng. Bởi vì không có thuốc giải độc đặc hiệu cho Milnacipran, việc chăm sóc và điều trị triệu chứng bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt tính nên được xem xét càng sớm càng tốt cho những bệnh nhân quá liều Milnacipran. Do thể tích phân bố của thuốc lớn, nên lợi tiểu cưỡng bức, thẩm tích, lọc máu và truyền thay máu đều không có lợi.

**THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG**

**Đặc tính dược lực học**

**Nhóm dược lý:** Các thuốc chống trầm cảm.

**Mã ATC:** N06AX17

Cơ chế chính xác của tác dụng ức chế cơn đau trung ương của Milnacipran và khả năng của thuốc đối với cải thiện các triệu chứng của đau cơ xơ hóa ở người chưa được biết. Nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy Milnacipran là một chất ức chế mạnh sự tái hấp thu của norepinephrin thần kinh và serotonin; Milnacipran ức chế tái hấp thu norepinephrin với hiệu lực cao hơn gấp 3 lần *in vitro* hơn serotonin mà không ảnh hưởng trực tiếp đến sự hấp thu dopamin hoặc các chất dẫn truyền thần kinh khác.

Milnacipran không có ái lực đáng kể đối với serotonergic (5-HT<sub>1-7</sub>), α- và β-adrenergic, muscarinic (M1-5), histamin (H1-4), dopamin (D1-5), opiat, benzodiazepin và thụ thể γ-aminobutyric acid (GABA) *in vitro*. Đặc tính dược học ở các thụ thể này là giả thuyết được liên kết với nhiều loại thuốc kháng cholinergic, thuốc an thần và ảnh hưởng tim mạch khác nhau với các thuốc hướng tâm thần khác.

Milnacipran không có ái lực đáng kể đối với các kênh Ca<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup> và không ức chế các hoạt động của monoamine oxidase của con người (MAO-A và MAO-B) hoặc acetylcholinesterase.

**Đặc tính dược động học**

Milnacipran được hấp thu tốt sau khi uống với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 85 - 90%. Nồng độ Milnacipran tăng tương ứng trong phạm vi liều điều trị. Thuốc được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng không đổi (55%) và có thời gian bán thải khoảng 6 - 8 giờ. Trạng thái ổn định đạt được trong khoảng 36 - 48 giờ và có thể được dự đoán từ dữ liệu liều đơn. Đồng phân có hoạt tính d-milnacipran có thời gian bán thải dài hơn (8 - 10 giờ) so với l-milnacipran (4 - 6 giờ). Không có sự tương tác giữa các đồng phân.

**Hấp thu và phân bố:**

Milnacipran được hấp thu với nồng độ đỉnh (C<sub>max</sub>) khoảng 2 đến 4 giờ sau khi uống. Thử ăn không ảnh hưởng đến quá trình hấp thu của thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 85 - 90%. Thể tích phân bố trung bình của Milnacipran sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn với người khỏe mạnh là khoảng 400 lít. Gắn kết protein huyết tương là 13%.

**Chuyển hóa và thải trừ:**

Milnacipran và chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu nhờ bài tiết thận. Sau khi uống <sup>14</sup>C-Milnacipran hydrochloride, khoảng 55% liều được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng Milnacipran không đổi (24% ở dạng l-milnacipran và 31% ở dạng d-milnacipran). L-milnacipran carbamoyl-O-glucuronid là chất chuyển hóa chính được bài tiết trong nước tiểu và chiếm khoảng 17% liều dùng; khoảng 2% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng d-milnacipran carbamoyl-O-glucuronid. Khoảng 8% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hoá N-desethyl milnacipran.

**Đối tượng đặc biệt**

**Suy thận:**

Được đồng học của Milnacipran được đánh giá sau khi uống Milnacipran 50 mg đơn liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl<sub>cr</sub> 50-80 ml/phút), vừa (Cl<sub>cr</sub> 30-49 ml/phút), nặng (Cl<sub>cr</sub> 5-29 ml/phút) và người khỏe mạnh (Cl<sub>cr</sub> > 80 ml/phút). AUC<sub>0-∞</sub> trung bình tăng 16%, 52%, 199% và thời gian bán thải đích tăng 38%, 41% và 122% đối với bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng tương ứng, được so sánh với bệnh nhân khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ. Cần thận trọng với bệnh nhân suy thận vừa. Cần phải điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nặng.

**Suy gan:**

Được đồng học của Milnacipran được đánh giá sau khi uống Milnacipran 50 mg đơn liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child - Pugh A), vừa (Child - Pugh B), nặng (Child - Pugh C) và người khỏe mạnh. AUC<sub>0-∞</sub> và T<sub>1/2</sub> tương tự ở người khỏe mạnh và bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy gan nặng, có 31% AUC<sub>0-∞</sub> cao hơn và 55% T<sub>1/2</sub> cao hơn người khỏe mạnh. Cần thận trọng với bệnh nhân suy gan nặng.

**Người cao tuổi:**

Thông số C<sub>max</sub> và AUC của Milnacipran cao hơn 30% ở người cao tuổi (> 65 tuổi) so với người trẻ tuổi do suy giảm chức năng thận. Không cần điều chỉnh liều theo tuổi nếu chức năng thận không bị suy giảm nghiêm trọng.

**QUY CHẾ ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên, 6 vỉ x 10 viên.

**HẠN DÙNG CỦA THUỐC:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.  
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

**CƠ SỞ ĐĂNG KÝ THUỐC:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM MEDBOLIDE**

Phòng 09, Lầu 10, Tòa nhà The EverRich 1, Số 968, Đường 3 tháng 2, P.15, Q.11, TP. HCM

**CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

**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