

舒美寧[®] 膜衣錠 15 毫克

Smilon[®] F.C.Tablets 15 mg

□成分：Each F.C. tablet contains：

Mirtazapine 15 mg

□賦形劑：Mannitol、Corn Starch、Sodium Starch Glycolate、Hydroxypropyl Cellulose, low substituted、Colloidal Silicon Dioxide、Magnesium Stearate、Talc、Hydroxypropyl Methylcellulose、Polyethylene Glycol、Titanium Dioxide、Yellow Iron Oxide。

□適應症：鬱症

□類別：本藥須由醫師處方使用。

□用法用量：

本藥錠為口服使用，可配水整錠吞服不須咀嚼。

成人：開始治療之起始劑量為每日 15 毫克，可依臨床反應增加劑量以達到理想療效。常用的藥效日劑量為 15~45 毫克。

老年人：推薦劑量與成人相同。老年人當須增加劑量時，應在嚴密監測下進行，以確保理想而安全的臨床反應。

孩童與 18 歲以下青少年：在安慰劑控制的臨床研究中，用 mirtazapine 來治療患有鬱症的孩童與 18 歲以下青少年之安全性與有效性尚未建立。此族群的安全性與有效性不可能由成人研究資料外推而來，因此並不建議使用 mirtazapine 來治療。

腎臟或肝臟功能不全的病人，對 mirtazapine 的廓清率可能較低，因此這類患者給予 mirtazapine 時須留意。

Mirtazapine 之半衰期為 20~40 小時，因此 mirtazapine 適合於每日使用一次。建議在每晚睡前服藥一次。mirtazapine 也可將每日劑量平均分開來服用(如：早上服藥一次，晚上服藥一次)。

本治療最好能持續 4~6 個月直到病人完全無臨床症狀，然後才逐漸停藥。病人在接受適當劑量治療 2~4 週內症狀即會有所改善，若治療反應不明顯，則可增加劑量至最大劑量。如果再經過 2~4 週的治療，仍無改善，則應停止治療。

□禁忌症：(依文獻記載)

對主成份或任一賦形劑過敏者。

禁止同時使用mirtazapine與單胺氧化酶(MAO)抑制劑(參見“與其他藥物間之相互作用及其他形式之相互作用”一節)。

□特殊警語與注意事項：(依文獻記載)

用於18歲以下兒童及青少年

Mirtazapine不應用於治療18歲以下兒童及青少年。在臨床試驗中，使用抗憂鬱藥物治療的兒童及青少年，出現自殺相關行為(自殺衝動及自殺想法)與敵意(主要為攻擊性、對抗行為與憤怒)的頻率，高於接受安慰劑治療者。若基於臨床需要，仍決定進行治療，則應謹慎監測患者是否出現自殺徵兆。此外，目前仍缺乏有關孩童與青少年的成長、成熟與行為發展與認知等長期安全性資料。

自殺 / 自殺想法或臨床症狀惡化

憂鬱會增加自殺想法、自我傷害及自殺(自殺相關事件)的風險，此風險會持續至病情顯著緩解為止。由於治療前幾週或者更久，情況可能不會改善，應密切監測患者，直到病情改善為止。一般臨床經驗發現，在復原早期，自殺風險可能會增加。

有自殺相關經歷，或開始治療前已出現顯著自殺意圖的患者，出現自殺想法或自殺衝動的風險較高，應在治療期間謹慎監測。以安慰劑為控制對照組，針對成年精神病患者使用抗憂鬱劑的臨床研究中，依統合分析顯示，年齡在25歲以下的患者使用抗憂鬱劑，其出現自殺行為的風險高於使用安慰劑的患者。

使用抗憂鬱劑治療期間，特別是在治療早期及劑量改變後，應嚴密監控患者，尤其是高風險患者。應告知患者(及健康照護者)需要監視其臨床病徵惡化、自殺行為或想法、及不尋常的行為改變，並在這些症狀出現時立即與醫師聯絡。

關於自殺的可能性，特別是在治療剛開始時，應只給予病人最小量的 mirtazapine並且有良好的病患監測管理以減低藥物過量的風險。

骨髓抑制

使用mirtazapine治療期間，曾發生過骨髓抑制的案例，通常是出現顆粒性白血球過少或缺乏症。在mirtazapine的臨床研究中曾被報告有可逆性的顆粒性白血球缺乏症，但案例很稀少。在mirtazapine上市後，有極少數的顆粒性白血球缺乏症案例發生，其中大部份為可逆性，但某些案例是致命的，致命案例大多發生在65歲以上患者。醫師應特別注意發燒、喉嚨痛、口腔炎或其他感染症狀；當這類症狀發生時，應停止治療並進行血球計數檢查。

黃疸

若發生黃疸，應停止治療。

需要監控的病症

出現以下情形的病患，使用 mirtazapine 應小心調整劑量並且須定期檢查，仔細監控治療反應：

- 癲癇與器質性腦症候群：雖然臨床經驗顯示，以 mirtazapine 治療時，如同其他抗憂鬱劑，癲癇發作是很少見的，但將 mirtazapine 用於有癲癇發作病史的患者時，仍應特別謹慎。任何患者若出現癲癇發作，或癲癇發作頻率增加，應停止治療。
- 肝臟受損：口服單劑 15 毫克 mirtazapine 後，相較於肝功能正常的受試者，輕微至中度肝臟受損的患者，其 mirtazapine 的清除率約降低 35%。Mirtazapine 的平均血中濃度約增加 55%。
- 腎臟受損：口服單劑 15 毫克 mirtazapine 後，相較於正常受試者，腎臟中度受損(10 mL/min≤肌酸酐清除率 < 40 mL/min)及嚴重受損(肌酸酐清除率 < 10 mL/min)的患者，mirtazapine 的清除率約分別降低 30%及 50%。Mirtazapine 的平均血中濃度分別增加 55% 及 115%。腎臟輕微受損(40 mL/min≤肌酸酐清除率 < 80 mL/min)的患者，與控制組沒有顯著差別。
- 心臟疾病，如傳導障礙，心絞痛和最近曾心肌梗塞者，使用 mirtazapine 應詳加注意並且應小心同時併用其他藥物。
- 低血壓。
- 糖尿病：抗憂鬱藥物可能改變糖尿病患者的血糖控制。可能需要調整胰島素及降血糖藥物劑量，並建議密切監控血糖。

如同其他抗憂鬱藥，下列情形應列入考慮：

- 當抗憂鬱劑使用在罹患精神分裂症或其他精神障礙患者時，精神病症狀可能會惡化，妄想症狀會更加劇。
- 當使用於躁鬱症病人之鬱期的治療，可能使病情轉化為躁期。應密切監控有躁狂 / 輕躁病史的患者。任何進入躁期的患者，應停用 mirtazapine。
- 雖然 mirtazapine 不會成癮，但上市後經驗顯示，長期施用後突然停止治療，有時會產生戒斷症狀。絕大多數的戒斷反應都是輕微及範圍有限。多種曾發生過的戒斷症狀中，最常發生的症狀是頭暈、易怒、焦慮、頭痛與噁心。雖然這些症狀被歸類為戒斷症狀，但這些症狀可能與潛在疾病有關。如“劑量與使用方法”一節所示，停止 mirtazapine 時，建議逐漸減少劑量。
- 排尿障礙，例如攝護腺腫大患者，與急性狹角性青光眼與眼內壓增高的患者，應特別謹慎(雖然 mirtazapine 不太可能引起此類問題，因其僅具非常微弱的抗膽鹼作用)。
- 靜坐不能 / 精神性運動煩躁不安：使用抗憂鬱藥物曾導致之靜坐不能，其特點為主觀性不悅或煩躁不安伴隨之無法靜坐或站立不動，而需要不斷移動。這種情況最可能發生在治療前幾週。增加劑量可能不利於具有這些症狀的患者。
- 在 mirtazapine 上市後使用中，已有發生 QT 間期延長，尖端扭轉型室性心跳過速(Torsade de Pointes)，心室性心跳過速與猝死的案例被報告。大部分發生報告與藥物過量或是病患具有 QT 間期延長的危險因子，包含同時使用 QT 間期延長的藥物相關(見“與其他藥物間之相互作用及其他形式之相互作用”及“過量”一節)。當 mirtazapine 使用於已知有心血管疾病或具 QT 間期延長家族病史的病患，並且預期同時服用其他藥物會造成 QT c 間隔延長時，須謹慎投藥。
- 重鬱症(Major depressive disorder，MDD)和其他精神障礙之短期研究，發現小孩、青少年和年輕人服用抗憂鬱劑相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用 mirtazapine 或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和青年人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於 24 歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於 65 歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身即有自殺傾向之風險。無論任何年齡層之患者開始服用抗憂鬱劑時，健康照護者應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。

低血鈉症

曾有極少數案例，在使用 mirtazapine 後發生低血鈉症。應特別注意高風險的患者，例如年老患者，或同時併用已知會造成低血鈉症藥物治療的患者。

血清素症候群

與其他血清素類作用藥物之交互作用：併用選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)與其他血清素類作用藥物時，可能會發生血清素症候群(見“與其他藥物間相互作用及其他形式之相互作用”一節)。血清素症候群症狀可能包含體溫升高、僵直、肌陣攣、自律神經失調導致生命跡象急速起伏、精神狀態改變，包含意識模糊、易怒與極度激動，進而出現譫妄與昏迷。當這些活性物質與 mirtazapine 併用時，應提醒患者謹慎使用，且須更密切監測臨床狀況。如果發生此類事件並且支持性症狀治療開始時，應停止以 mirtazapine 治療。依據上市後經驗顯示，血清素樣反應鮮少發生於單獨服用 mirtazapine 的病患身上(參見“不良反應”一節)。

老年患者

老年患者通常較敏感，尤其對於抗憂鬱劑的不良反應更為敏感。在 mirtazapine 臨床試驗期間，老年患者的不良作用發生率，並不比其他年齡層的病人高。

□與其他藥物間之相互作用及其他形式之相互作用（依文獻記載）

藥力學相互作用

- Mirtazapine 不應與 MAO 抑制劑同時使用，或在停止這些藥物後的二星期內使用。反之，接受 mirtazapine 治療患者，應經過兩週後，再接受 MAO 抑制劑治療(參見“禁忌症”一節)。此外，如同 SSRI，同時併用其他血清素類作用物(L-tryptophan、triptans、tramadol、linezolid、methylene blue、SSRIs、venlafaxine、鋰鹽及 St. John’s Wort-Hypericum perforatum 製劑)可能會發生血清素樣症狀(血清素症候群：見“特殊警語與注意事項”一節)。
- Mirtazapine 可能會增加 benzodiazepines 及其他鎮靜劑的鎮靜作用(特別是大部分抗精神疾病藥物、組織胺 H1 拮抗劑、鴉片類藥物)。同時處方這些藥物與 mirtazapine 時，應特別謹慎。
- Mirtazapine 可能會增加酒精的中樞神經系統抑制作用，因此患者在服用 mirtazapine 治療期間，應建議避免喝酒。
- 當病人以 30 毫克 mirtazapine 為每日劑量併用 warfarin 時，可能會引起小但有統計學意義的增加其國際標準凝血時間比(INR)。由於即使在略高的 mirtazapine 劑量下也無法免除所稱的反應發生，所以若 mirtazapine 與 warfarin 合併治療時，建議要監測 INR。
- 當同時服用會造成 QT 間期會延長的藥物(如某些抗精神病藥物和抗生素)和 mirtazapine 過量的情況下，QT 間期延長和/或心室心律不整(Torsades de Pointes)的風險可能會增加。

藥動學相互作用

- CYP3A4 誘導物如 carbamazepine 與 phenytoin，會使 mirtazapine 的清除率增加兩倍，導致 mirtazapine 平均血中濃度分別降低為 60%與 45%。當 carbamazepine 或其他任何誘發肝臟代謝的藥物(如 rifampicin)合併 mirtazapine 治療時，可能會需要增加 mirtazapine 的劑量。若停止使用這類藥物治療，則可能需要減少 mirtazapine 劑量。
- 同時施用強效 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole，會使 mirtazapine 的最高血中濃度及 AUC，分別增加約 40%與 50%。
- 同時投予 cimetidine(CYP1A2、CYP2D6 與 CYP3A4 的弱抑制劑)與 mirtazapine 時，mirtazapine 的平均血中濃度，可能會增加 50%以上。同時併用 mirtazapine 與強效 CYP3A4 抑制劑、HIV 蛋白酶抑制劑、azole 類抗真菌劑、紅黴素、cimetidine 或 nefazodone 時，應特別謹慎，並可能需要降低劑量。
- 在交互作用研究中，同時併用 mirtazapine 與 paroxetine、amitriptyline、risperidone 或鋰鹽。並未顯示任何相關的藥物動力學作用。

❑懷孕及哺乳期間（依文獻記載）

目前有關懷孕婦女使用 **mirtazapine** 資料有限，這些有限的資料中並未顯示會增加先天畸形的風險。動物試驗沒有發現任何臨床相關的致畸形作用，但已發現具發育毒性(見“前臨床安全性資料”一節)。因此僅能在確實需要時，才能在懷孕期間使用 **mirtazapine**。若使用 **mirtazapine** 至生育前或生育時，建議在產後監測新生兒，是否發生可能的停藥反應。

動物試驗與有限的人體試驗數據顯示，有極少量的 **mirtazapine** 會分泌於母乳中。因此不建議哺乳中的婦女使用 **mirtazapine**。

❑對於開車及使用機械之能力之影響（依文獻記載）

Mirtazapine 對開車與使用機器能力，有輕微到中度的影響。**Mirtazapine** 可能影響注意力及警覺性，特別是治療初期。患者在服藥期間，應避免從事需要警覺性及良好注意力的且具危險性的工作，例如開車或操作機械。

❑不良反應（依文獻記載）

本品常見之不良反應包括：疲倦、肌痛、心跳過速、異常感、口腔感覺異常、嗜睡、血清素樣反應、頭痛以及下痢。

憂鬱症患者會出現與疾病有關的一些症狀。因此，有時很難以確認何種症狀是由疾病本身所造成，或是由使用 **mirtazapine**治療所導致的。

在隨機分配、以安慰劑為控制組的試驗中，接受 **mirtazapine**治療的患者超過5%最常見的不良反應(如下表)，包含嗜睡、鎮靜、口乾、體重增加、食慾增加、頭暈與疲倦。

在所有隨機分配，以安慰劑為控制組的試驗中，其患者(包括除了重鬱症以外的適應症)，均接受 **mirtazapine**不良反應評估。統合分析包括20個臨床試驗，在治療長達12週期間，總計有1501位患者(相當134人年)使用 **mirtazapine**劑量達60毫克，及850位患者(相當79人年)接受安慰劑治療。這些試驗的延長試驗被排除，以維持與安慰劑治療比較的能力。

表1顯示各類別不良反應的發生率，其中包括臨床試驗中以 **mirtazapine**治療之不良反應其統計意義顯著高於安慰劑者，及自動通報的不良反應。自動通報不良反應的發生率，是以臨床試驗中同類事件的發生率為基礎。若隨機分配安慰劑控制試驗中，沒有與自動通報的不良反應相同的案例，則發生頻率會被歸類為「未知」。

表1：Mirtazapine的不良反應

系統器官分類	很常見 (發生率≥1/10)	常見 (≥1/100 到 < 1/10)	不常見 (≥1/1000 到 < 1/100)	很少見 (≥1/10,000 到 < 1/1000)	發生頻率未知
血液與淋巴系統疾病					- 骨髓抑制(顆粒性白血球細胞過少症、顆粒性白血球細胞缺乏症、再生不良性貧血、血小板過少症) - 嗜伊紅性血球增加
代謝與營養方面失調	- 體重增加¹ - 食慾增加¹				低血鈉症
精神疾病		- 異常做夢 - 意識模糊 - 焦慮^{2、5} - 失眠^{3、5}	- 惡夢² - 躁狂 - 激動易怒² - 幻覺 - 精神性運動煩躁不安(包含靜坐不能，運動機能亢進)	侵略性	- 自殺意圖⁶ - 自殺行為⁶
神經系統疾病	- 嗜睡^{1、4} - 鎮靜^{1、4} - 頭痛²	- 昏睡¹ - 頭暈 - 顫抖	- 感知異常² - 肢體不安症候群 - 昏厥	肌陣攣	- 痙攣(發作) - 血清素症候群 - 口腔感知異常 - 發音困難
血管疾病		姿勢性低血壓	低血壓²		
胃腸道疾病	口乾	- 噁心³ - 腹瀉² - 嘔吐² - 便秘¹	口腔感覺異常	胰臟炎	- 口腔水腫 - 唾液分泌增加
肝膽疾病				血中轉胺酶活性升高	
皮膚與皮下組織疾病		發疹²			Stevens- Johnson 症候群 - 大疱性皮炎 - 多形性紅斑 - 毒性表皮壞死
肌肉骨骼與結締組織疾病		- 關節痛 - 肌肉痛 - 背痛¹			
腎臟及泌尿系統疾病					尿滯留
一般疾病症與投予部位症狀		- 四肢水腫¹ - 疲倦			- 廣泛水腫 - 局部水腫
檢驗調查					肌酸激酶增加

- 1.在臨床試驗中，使用 **mirtazapine** 治療所產生之不良反應發生率統計上顯著高於使用安慰劑者。
- 2.在臨床試驗中，使用安慰劑治療所產生之不良反應發生率高於 **mirtazapine**，但在統計上不顯著。
- 3.在臨床試驗中，使用安慰劑治療所產生之不良反應發生率統計上顯著高於 **mirtazapine**。
- 4.注意，降低劑量通常不會減少嗜睡/鎮靜發生率，但可能會減弱抗憂鬱劑的藥效。
- 5.一般使用抗憂鬱劑治療時，可能會產生或加重焦慮及失眠(可能是憂鬱症的症狀)。使用 **mirtazapine** 治療時，亦曾發生焦慮及失眠症狀出現或惡化的案例。
- 6.使用 **mirtazapine** 治療期間，或停止治療後初期，曾發生自殺意圖及自殺行為的案例(見“特殊警語與注意事項”一節)

臨床試驗的實驗室評估中，曾發現轉胺酶與 **gamma** 麩胺轉胺酶暫時增加(但此 **mirtazapine** 相關的不良事件發生率，在統計上並未高於安慰劑)。

❑過量（依文獻記載）

目前從單獨過量使用 **mirtazapine** 的經驗(仍然有限)顯示，其症狀通常是輕微的。曾有報導發現中樞神經系統受到抑制，造成迷惘及過長的鎮靜作用，同時有心跳過速及輕微的高血壓或低血壓發生。在這些情況下，QT 間期延長和尖端扭轉型室性心跳過速(**Torsades de Pointes**)也曾被報告。

藥物過量時應進行灌胃處理，並以適當的症狀性及支持性療法加以治療。建議應進行心電圖(**ECG**)監測。

❑藥理性質（依文獻記載）

藥力學特性

藥理治療分類：其他抗憂鬱劑 ATC code: N06AX11

Mirtazapine是一種作用於中樞活性神經間隙前α₂-拮抗劑，可增加中樞腎上腺素及血清素之神經傳導作用。其中血清素神經傳導的增加乃是特異性的經由5-HT₁受體，因為5-HT₂及5-HT₃受體均受到 **mirtazapine**的阻斷。**Mirtazapine**的二個鏡像異構物均有助於抗憂鬱效用。其中S(+)鏡像異構物阻斷α₂及5-HT₂受體，而R(+)鏡像異構物則阻斷5-HT₃受體。

Mirtazapine的組織胺H₁-拮抗活性則導致其鎮靜效果，**mirtazapine**的耐受性通常良好，沒有實質的抗膽鹼活性。且在治療用劑量時，對於心臟血管系統的影響有限(譬如：姿勢性低血壓)。

藥物動力學

在口服 **mirtazapine**後，其中的活性成分 **mirtazapine**很快的被吸收，且吸收良好(生體可用率大約為50%)，其血漿中濃度在大約2小時後達到最高。**Mirtazapine**與血漿蛋白的結合率大約為85%，其平均代謝半衰期為20到40小時。偶而亦出現長達65小時的較長半衰期，而較短半衰期則出現於年輕人。其代謝半衰期夠長，因此可以一天服藥一次即可。藥物在3至4天之後達到穩定狀態，之後不再有更多累積。在建議劑量範圍內，**mirtazapine**呈現線性的藥物動力學。飲食對於 **mirtazapine**的藥物動力學無影響。

Mirtazapine大部分被代謝並在數天內經由尿液及糞便排出，其生物轉化的主要路徑為去甲基化及氧化以及隨後之結合。人類肝臟微粒體的體外實驗顯示，細胞色素P450酵素CYP2D6及CYP1A2與 **mirtazapine**的8-氫氧化代謝物的形成有關，同時，CYP3A4被認為與N-去甲基代謝物及N-氧化代謝物的形成有關。其中去甲基代謝物具有藥物活性，且與 **mirtazapine**有相同的藥物動力學特性。

Mirtazapine的廓清率可能因腎臟或肝臟功能不足而降低。

前臨床安全性資料

前臨床資料顯示，就安全性藥理學、重複給藥毒性、致癌性與基因毒性的一般試驗結果，對人類並不會造成特別的危險。在大白鼠與兔子的生殖毒性研究中，沒有發現致畸胎作用。大白鼠接受人類最高治療劑量兩倍的劑量時，胚胎植入後流失比例增加、幼鼠出生體重降低、且授乳前三天幼鼠存活率降低。

在一連串的基因突變及染色體 DNA 傷害的試驗中顯示，**mirtazapine** 並無基因毒性。在大白鼠及小白鼠致癌性研究中分別發現的甲狀腺癌以及肝臟腫瘤，均被認為是以高劑量的肝臟酵素誘導劑長期治療而引起的非基因毒性反應，且僅出現於特定動物種。

❑藥物特性

不相容性

未知

儲存之特別注意事項

Mirtazapine 藥錠應保存於原包裝內，25°C以下之陰暗乾燥處。

包裝

2-1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 049240 號 G.M.P.:G –9953



南光化學製藥股份有限公司
台灣·台南市新化區中山路1001號、1001-1號
TEL:886-6-5984121(代表) FAX:886-6-5981845