

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang 1/ 10
	4.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
APINEDIP 10			

Ngày 22 tháng 01 năm 2025

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc





Đs. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

APINEDIP 10

1. Tên thuốc: APINEDIP 10

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

3. Thành phần công thức thuốc:

- Thành phần dược chất: Lercanidipine hydrochloride 10 mg.
- Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, lactose monohydrate 200, povidone K30, sodium starch glycolate (loại A), magnesium stearate, Opadry AMB II white (thành phần gồm: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc), oxyd sắt vàng.

4. Dạng bào chế:

- Viên nén bao phim.
- Viên nén tròn bao phim, màu vàng, hai mặt trơn.

5. Chỉ định:

- Điều trị tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến vừa.

6. Cách dùng, liều dùng:

6.1 Cách dùng:

- Thuốc uống ngày 1 lần, vào buổi sáng, trước khi ăn ít nhất 15 phút. Uống với nước, không được uống với nước ép bưởi chùm.
- Nuốt nguyên viên thuốc, không được nhai hoặc nghiền.

6.2 Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ.

- Liều khuyến cáo là một lần 10 mg mỗi ngày, uống ít nhất 15 phút trước bữa ăn; có thể tăng liều đến 20 mg, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.
- Việc xác định liều dùng cần từ từ, vì tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể đạt được hiệu quả tối đa sau 2 tuần. Ở một số người nếu không kiểm soát được bằng thuốc hạ áp đơn lẻ thì có thể phối hợp APINEDIP 10 với một thuốc chẹn β -adrenoceptor (atenolol), thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid) hoặc một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (captopril hoặc enalapril).
- Vì đường cong liều lượng - đáp ứng là đường dốc, đạt sự ổn định với các liều từ 20 đến 30 mg, nên không chắc rằng hiệu lực sẽ được cải thiện khi dùng liều cao hơn, trong khi những tác dụng ngoại ý có thể tăng lên.

- *Với người cao tuổi:* Mặc dù dữ liệu về dược động học và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không cần điều chỉnh liều hàng ngày, nhưng cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho người cao tuổi.
- *Với trẻ em:* Vì chưa có kinh nghiệm lâm sàng với bệnh nhân dưới 18 tuổi, không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em.
- *Khi có rối loạn chức năng gan hoặc thận:* Cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho người bị rối loạn chức năng gan hoặc thận nhẹ và vừa. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều khuyến cáo thông thường, nhưng cần thận trọng khi tăng liều đến 20 mg mỗi ngày. Tác dụng hạ huyết áp có thể mạnh hơn ở bệnh nhân suy gan, vì vậy cần cân nhắc khi điều chỉnh liều dùng. Không khuyến cáo dùng APINEDIP 10 cho bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng (độ lọc của cầu thận GFR < 30ml/phút), bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với lercanidipin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Người có tắc nghẽn dòng chảy ở tâm thất trái.
- Suy tim sung huyết chưa điều trị.
- Đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 1 tháng).
- Suy gan hoặc suy thận nặng (độ lọc của cầu thận GFR < 30 ml/phút), bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.
- Phối hợp với chất ức chế mạnh CYP3A4, cyclosporin và nước ép bưởi chùm.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hội chứng suy nút xoang

- Cần thận trọng đặc biệt khi dùng lercanidipin cho người có hội chứng suy nút xoang (nếu không có máy tạo nhịp tim tại chỗ).

Rối loạn chức năng thất trái

- Mặc dù những nghiên cứu có kiểm soát về huyết động học cho thấy không có suy giảm chức năng tâm thất, nhưng cần thận trọng ở người có rối loạn chức năng thất trái.

Bệnh tim do thiếu máu cục bộ

- Vài dihydropyridin tác dụng ngắn có thể gây tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh tim do thiếu máu cục bộ. Mặc dù lercanidipin có tác dụng dài nhưng vẫn cần thận trọng ở những bệnh nhân này. Vài dihydropyridin có thể gây đau vùng trước ngực hay đau thắt ngực, nhưng hiếm gặp. Rất hiếm bệnh nhân có tiền sử đau thắt ngực thấy có tăng tần số, sự kéo dài hoặc mức độ nghiêm trọng của các cơn đau. Cá biệt có gặp trường hợp bị nhồi máu cơ tim.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận:

- Cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan hoặc thận nhẹ hoặc vừa. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều khuyến cáo thông thường 10 mg/ngày, nhưng cần thận trọng khi tăng liều đến 20 mg mỗi ngày. Tác dụng hạ huyết áp có thể mạnh hơn ở bệnh nhân bị suy gan mức độ vừa, vì vậy cần cân nhắc khi điều chỉnh liều dùng. Không khuyến cáo dùng lercanidipin cho bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận nặng (GFR < 30ml/phút) bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.

Thẩm phân phúc mạc

- Lercanidipin có liên quan đến việc làm đục dịch lọc ở bệnh nhân thẩm phân phúc mạc. Tính chất đục màng này là do tăng nồng độ triglycerid trong dịch lọc. Tuy cơ chế chưa được biết, nhưng điều này có thể giải quyết khi ngưng sử dụng lercanidipin. Đây là mối liên hệ quan trọng để nhận biết dịch lọc đục có thể bị nhầm lẫn với viêm phúc mạc do nhiễm trùng dẫn đến nhập viện và sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm không cần thiết.

Rượu

- Cần tránh uống rượu vì rượu có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của thuốc điều trị tăng huyết áp.

Chất cảm ứng CYP3A4

- Những chất gây cảm ứng CYP3A4 như thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepin) và rifampicin có thể làm giảm nồng độ lercanidipin trong huyết tương và do đó hiệu quả của lercanidipin có thể thấp hơn mong đợi.

Bệnh nhân nhi

- Tính an toàn và hiệu quả của lercanidipin chưa được chứng minh ở trẻ em.

Cảnh báo tá dược:

- + Lactose: Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
- + Thuốc này có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai:

- Chưa có dữ liệu sử dụng lercanidipin ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động gây quái thai, nhưng các tác động này được quan sát thấy với các hợp chất dihydropyridin khác. Không nên dùng lercanidipin trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ cho con bú:

- Chưa biết lercanidipin và các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Không nên sử dụng lercanidipin trong thời kỳ con bú.

Khả năng sinh sản:

- Chưa có dữ liệu lâm sàng đối với lercanidipin. Đã có báo cáo về sự thay đổi sinh hóa có hồi phục ở phần đầu tinh trùng có khả năng ảnh hưởng đến sự thụ tinh ở một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chẹn kênh. Trong trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm lặp đi lặp lại không thành công và không tìm thấy giải thích khác, cần xem xét khả năng do chẹn kênh calci.

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

- Lercanidipin có ảnh hưởng rất ít lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng vì có thể gây chóng mặt, suy nhược, mệt mỏi và buồn ngủ (hiếm).

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

❖ Tương tác thuốc

Kết hợp chống chỉ định

Thuốc ức chế CYP3A4

- Lercanidipin được chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4, do đó dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa và thải trừ của lercanidipin. Một nghiên cứu về tương tác thuốc với ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh cho thấy có sự tăng đáng kể nồng độ lercanidipin huyết tương (AUC tăng 15 lần và C_{max} tăng 8 lần đối với dạng S-lercanidipin). Tránh kê đơn lercanidipin cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin).

Cyclosporin

- Dùng phối hợp với cyclosporin làm tăng nồng độ của cả lercanidipin và cyclosporin huyết tương. Một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dùng cyclosporin 3 giờ sau khi dùng lercanidipin, nồng độ lercanidipin không đổi trong khi AUC của cyclosporin tăng 27%. Tuy nhiên, dùng đồng thời lercanidipin và cyclosporin gây tăng nồng độ lercanidipin huyết tương lên 3 lần và AUC của cyclosporin tăng 21%. Không nên dùng phối hợp lercanidipin với cyclosporin.

Bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm

- Giống như các dihydropyridin khác, lercanidipin nhạy cảm đối với sự ức chế chuyển hóa do bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm, do làm tăng sinh khả dụng toàn thân và hạ huyết áp. Không nên uống lercanidipin với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm.

Kết hợp không khuyến cáo

Chất cảm ứng CYP3A4

- Phối hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4, như thuốc chống co giật (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) và rifampicin cần phải cân nhắc cẩn thận vì có thể làm giảm tác động hạ huyết áp và cũng cần theo dõi huyết áp thường xuyên hơn.

Rượu

- Tránh dùng rượu vì có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của thuốc hạ áp.

Kết hợp cần thận trọng bao gồm điều chỉnh liều

Cơ chất của CYP3A4

- Cẩn thận trọng khi kê đơn cùng các cơ chất khác của CYP3A4 như terfenadin, astemizol, thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III như amiodaron, quinidin, sotalol.

Midazolam

- Với liều 20 mg uống cùng midazolam ở người tình nguyện lớn tuổi, sự hấp thu lercanidipin tăng lên khoảng 40% và tốc độ hấp thu giảm (T_{max} kéo dài từ 1,75 - 3 giờ), nồng độ của midazolam không thay đổi.

Metoprolol

- Khi phối hợp lercanidipin với metoprolol, thuốc chẹn β được đào thải chủ yếu qua gan, sinh khả dụng của metoprolol không thay đổi trong khi của lercanidipin giảm 50%. Tác động này có thể do các thuốc chẹn β làm giảm lưu lượng máu đến gan. Vì vậy, có thể phối hợp an toàn lercanidipin với thuốc chẹn β -adrenoceptor, nhưng cần chỉnh liều.

Digoxin

- Phối hợp 20 mg lercanidipin ở bệnh nhân phải điều trị lâu dài với β -methyldigoxin không gặp tương tác về dược động học. Người tình nguyện khỏe mạnh dùng digoxin sau khi uống 20 mg lercanidipin lúc bụng đói làm tăng trung bình 33% C_{max} của digoxin, trong khi AUC và độ thanh thải thận không thay đổi đáng kể. Cần theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng các dấu hiệu độc tính của digoxin khi phối hợp với lercanidipin.

Sử dụng kết hợp với các thuốc khác

Fluoxetin

- Nghiên cứu trên người tình nguyện, tuổi 65 ± 7 , về tương tác thuốc với fluoxetin (một chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4) không thấy có thay đổi gì trên lâm sàng về dược động học của lercanidipin.

Cimetidin

- Phối hợp 800 mg Cimetidin mỗi ngày với lercanidipin không làm thay đổi hàm lượng lercanidipin trong huyết tương, nhưng cần thận trọng nếu dùng liều cao hơn vì sinh khả dụng và tác dụng hạ áp của lercanidipin có thể tăng.

Simvastatin

- Khi lặp lại phối hợp lercanidipin 20 mg với simvastatin 40 mg, thấy AUC của lercanidipin không thay đổi đáng kể, trong khi AUC của simvastatin lại tăng 56%, và AUC của chất chuyển hóa của simvastatin còn hoạt tính là β -hydroxyacid tăng 28%. Không thấy có tương tác khi uống lercanidipin buổi sáng và simvastatin lúc chiều, như chỉ định đối với các thuốc này.

Thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

- Có thể phối hợp an toàn APINEDIP 10 với các thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Các thuốc ảnh hưởng đến huyết áp

- Tương tự với các thuốc hạ huyết áp khác, tác dụng hạ huyết áp có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời lercanidipin với các thuốc hạ ảnh hưởng đến huyết áp như các thuốc chẹn α trong điều trị các triệu chứng đường tiểu, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các thuốc an thần. Mặt khác, tác dụng hạ huyết áp có thể giảm khi sử dụng kết hợp với các corticosteroid.

❖ **Tương kỵ thuốc:**

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc***Tóm tắt thông tin về an toàn thuốc***

- Liều lercanidipin 10 - 20 mg 1 lần/ngày đã được đánh giá an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược (với 1200 bệnh nhân dùng lercanidipin và 603 bệnh nhân dùng giả dược) và trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn có kiểm soát chủ động và không kiểm soát trên tổng cộng 3676 bệnh nhân tăng huyết áp dùng lercanidipin.
- Các phản ứng không mong muốn được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường trên toàn thế giới được liệt kê trong bảng dưới đây qua phân loại theo hệ cơ quan của MedDRA và tần suất xuất hiện như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng không mong muốn ghi nhận được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng liệt kê các phản ứng không mong muốn

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ miễn dịch			Tăng nhạy cảm	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ, ngất	
Rối loạn tim	Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực		Đau thắt ngực	
Rối loạn mạch	Đỏ bừng	Hạ huyết áp		
Rối loạn tiêu hóa		Khó tiêu, buồn nôn, đau thượng vị	Nôn, tiêu chảy	Phì đại lợi ¹ , đục dịch lọc thẩm phân phúc mạc ¹
Rối loạn gan mật				Tăng transaminase huyết thanh ¹
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa	Nổi mào đay	Phù mạch ¹
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ		
Rối loạn thận và tiết niệu		Đa niệu	Tiểu lắt nhắt	
Rối loạn chung và toàn thân	Phù ngoại biên	Suy nhược, mệt mỏi	Đau ngực	

¹Các phản ứng không mong muốn từ các báo cáo ngẫu nhiên trong quá trình hậu mãi.

Mô tả một số phản ứng không mong muốn được chọn lọc

- Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược, tỷ lệ phù ngoại biên là 0,9% với lercanidipin 10 - 20 mg và 0,83% với giả dược. Tần suất này đạt 2% trong tổng thể dân số nghiên cứu bao gồm cả các thử nghiệm lâm sàng dài hạn.
- Lercanidipin không cho thấy tác động bất lợi đến lượng đường trong máu hoặc mức lipid huyết thanh.
- Một số dihydropyridin có thể gây đau màng trước tim hoặc đau thắt ngực tuy hiếm xảy ra. Tăng tần suất, thời gian, mức độ nghiêm trọng các cơn đau thắt ngực rất hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân đau thắt ngực từ trước. Có thể gặp trường hợp nhồi máu cơ tim riêng biệt.

Báo cáo phản ứng không mong muốn nghi ngờ

- Việc báo cáo phản ứng không mong muốn nghi ngờ sau khi đưa thuốc ra thị trường là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ phản ứng không mong muốn nghi ngờ nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.
- Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông- Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí

- Theo kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành, một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo trong khoảng liều 30 - 40 mg đến 800 mg bao gồm các báo cáo với ý định tự vẫn.

Triệu chứng

- Tương tự các dihydropyridin khác, quá liều lercanidipin gây ra giãn mạch ngoại biên quá mức kèm hạ huyết áp rõ rệt và nhanh nhịp tim do phản xạ. Tuy nhiên, ở liều rất cao khả năng chọn lọc ngoại biên có thể mất gây chậm nhịp tim và giảm tác dụng cơ cơ. Các phản ứng không mong muốn thường gặp liên quan đến quá liều bao gồm hạ huyết áp, chóng mặt, đau đầu, đánh trống ngực.

❖ Xử trí:

- Hạ huyết áp đáng kể trên lâm sàng cần hỗ trợ tim mạch tích cực, bao gồm thường xuyên theo dõi chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi và lưu lượng tuần hoàn và lượng nước tiểu. Do tác dụng dược lý kéo dài của lercanidipin, cần thiết phải theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân trong ít nhất 24 giờ. Vì thuốc gắn kết với protein cao, thẩm phân có thể không hiệu quả. Bệnh nhân bị nhiễm độc trung bình đến nặng cần được chăm sóc đặc biệt.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế calci có chọn lọc, tác dụng chủ yếu trên mạch máu, dẫn chất dihydropyridin.

Mã ATC: C08CA13

Cơ chế tác dụng:

- Lercanidipin thuộc nhóm dihydropyridin, là chất đối kháng calci và ức chế dòng calci xuyên màng đi vào cơ tim và cơ trơn. Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc là do tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu nên làm giảm toàn thể kháng lực ngoại biên.

Được lực học

- Mặc dầu có thời gian bán thải được động học trong huyết tương ngắn, lercanidipin lại có tác dụng hạ áp kéo dài do hệ số phân bố của thuốc trên thành mạch cao hơn trong lòng mạch máu và do tính chọn lọc mạch máu cao nên không có tác dụng bất lợi trên sức co bóp cơ tim. Vì tác động giãn mạch của lercanidipin là dần dần khởi phát, nên hiếm gặp tình trạng hạ huyết áp cấp tính kèm nhịp tim nhanh do phản xạ ở bệnh nhân tăng huyết áp.
- Tương tự các 1,4-dihydropyridin bất đối xứng khác, tác dụng hạ áp của lercanidipin chủ yếu là do chất đối hình (S).

An toàn và hiệu quả của thuốc trên lâm sàng

- Tính an toàn và hiệu quả của lercanidipin trên lâm sàng ở liều 10 - 20 mg 1 lần/ngày đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả dược (1200 bệnh nhân dùng lercanidipin, 603 bệnh nhân dùng giả dược) và các thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng với thuốc khác và không có đối chứng trên tổng cộng 3676 bệnh nhân.
- Phần lớn các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn mức độ nhẹ đến vừa (bao gồm người lớn tuổi và bệnh nhân đái tháo đường), dùng lercanidipin riêng lẻ hoặc phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc lợi tiểu hoặc chẹn beta.
- Ngoài các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để hỗ trợ cho các chỉ định điều trị, một nghiên cứu nhỏ khác, không kiểm soát nhưng chọn ngẫu nhiên trên bệnh nhân có tăng huyết áp nghiêm trọng (huyết áp tâm trương trung bình $114,5 \pm 3,7$ mmHg) cho thấy huyết áp trở về bình thường ở 40% trong 25 bệnh nhân với liều 20 mg mỗi ngày một lần và ở 56% trong 25 bệnh nhân với liều 10 mg mỗi ngày 2 lần. Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát, so với giả dược ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, lercanidipin có hiệu quả làm giảm huyết áp tâm thu, từ số liệu trung bình ban đầu là $172,6 \pm 5,6$ mmHg xuống $140,2 \pm 8,7$ mmHg.
- Chưa có thử nghiệm lâm sàng nào thực hiện ở trẻ em.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

- Với liều uống 10 - 20mg, lercanidipin được hấp thu hoàn toàn và đạt nồng độ đỉnh tương ứng trong huyết tương là $3,3 \pm 2,09$ ng/ml và $7,66 \pm 5,9$ ng/ml, sau 1,5 - 3 giờ.
- Hai chất đối hình của lercanidipin cho thấy có hàm lượng tương đương trong huyết tương: thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là như nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC, tính trung bình, cao hơn 1,2 lần đối với chất đối hình (S), nhưng thời gian bán thải của cả 2 chất này cơ bản là như nhau. Không thấy có sự chuyển đổi qua lại giữa 2 chất này trong cơ thể. Do sự chuyển hóa lần đầu cao nên sinh khả dụng tuyệt đối của lercanidipin uống khoảng 10% ở bệnh nhân khi ăn no, tỷ lệ này giảm 1/3 ở người tình nguyện khỏe mạnh uống lúc bụng đói. Sinh khả dụng sau khi uống lercanidipin sẽ tăng lên 4 lần khi uống lercanidipin 2 giờ sau một bữa ăn giàu chất béo. Vậy cần uống lercanidipin trước bữa ăn.

Phân bố

- Lercanidipin phân bố nhanh và mạnh từ huyết tương vào các mô và cơ quan. Tỷ lệ lercanidipin gắn kết với protein huyết thanh lớn hơn 98%. Vì hàm lượng protein trong huyết tương giảm đi ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan/thận nặng, nên dạng tự do (không gắn kết) của thuốc có thể tăng lên.

Chuyển hoá

- Lercanidipin bị chuyển hóa mạnh bởi CYP3A4, và không tìm thấy lercanidipin trong nước tiểu hoặc phân. Lercanidipin bị chuyển đổi chủ yếu thành các chất chuyển hóa bất hoạt và khoảng 50% liều dùng bị thải ra nước tiểu. Thí nghiệm *in vitro* với microsom gan người cho thấy lercanidipin có tác dụng ức chế một phần CYP3A4 và CYP2D6, với nồng độ gấp 160 và 40 lần cao hơn nồng độ đỉnh trong huyết tương với liều 20 mg. Hơn nữa, nghiên cứu về tương tác trên người cho thấy lercanidipin không làm thay đổi hàm lượng trong huyết tương của midazolam hoặc của metoprolol. Vì vậy, với liều điều trị, lercanidipin không có tác dụng ức chế sự chuyển hoá sinh học của các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2D6.

Thải trừ

- Thuốc được đào thải chủ yếu nhờ chuyển hóa sinh học. Thời gian bán hủy trung bình là 8 - 10 giờ, nhưng tác dụng điều trị kéo dài 24 giờ, do tính gắn kết mạnh với màng lipid. Không thấy có tích lũy thuốc khi lặp lại liều dùng nhiều lần.

Tuyến tính/không tuyến tính

- Khi uống lercanidipin, hàm lượng lercanidipin trong huyết tương không tỷ lệ thuận với liều lượng (động học không tuyến tính). Sau khi uống 10, 20 hoặc 40 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương theo tỷ lệ 1:3:8 và AUC đạt tỷ lệ 1:4:18, gợi ý một sự bão hoà tăng dần của chuyển hoá ban đầu. Như vậy sinh khả dụng tăng khi tăng liều.

Đối tượng đặc biệt

- Ở bệnh nhân cao tuổi và ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan/thận nhẹ đến trung bình, dược động học của lercanidipin cho thấy tương đương so với khi quan sát trên dân số bệnh nhân; nhưng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận nặng hoặc bệnh nhân thẩm tách thận cho thấy hàm lượng thuốc trong máu cao hơn (khoảng 70%). Với bệnh nhân tổn thương gan trung bình hoặc nặng, sinh khả dụng toàn thân của lercanidipin tăng lên, vì thuốc thường chuyển hoá mạnh qua gan.

16. Quy cách đóng gói

- Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên. (vỉ nhôm – nhôm)
- Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên. (vỉ nhôm – PVC trắng)

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

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 độ C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. Tên địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.