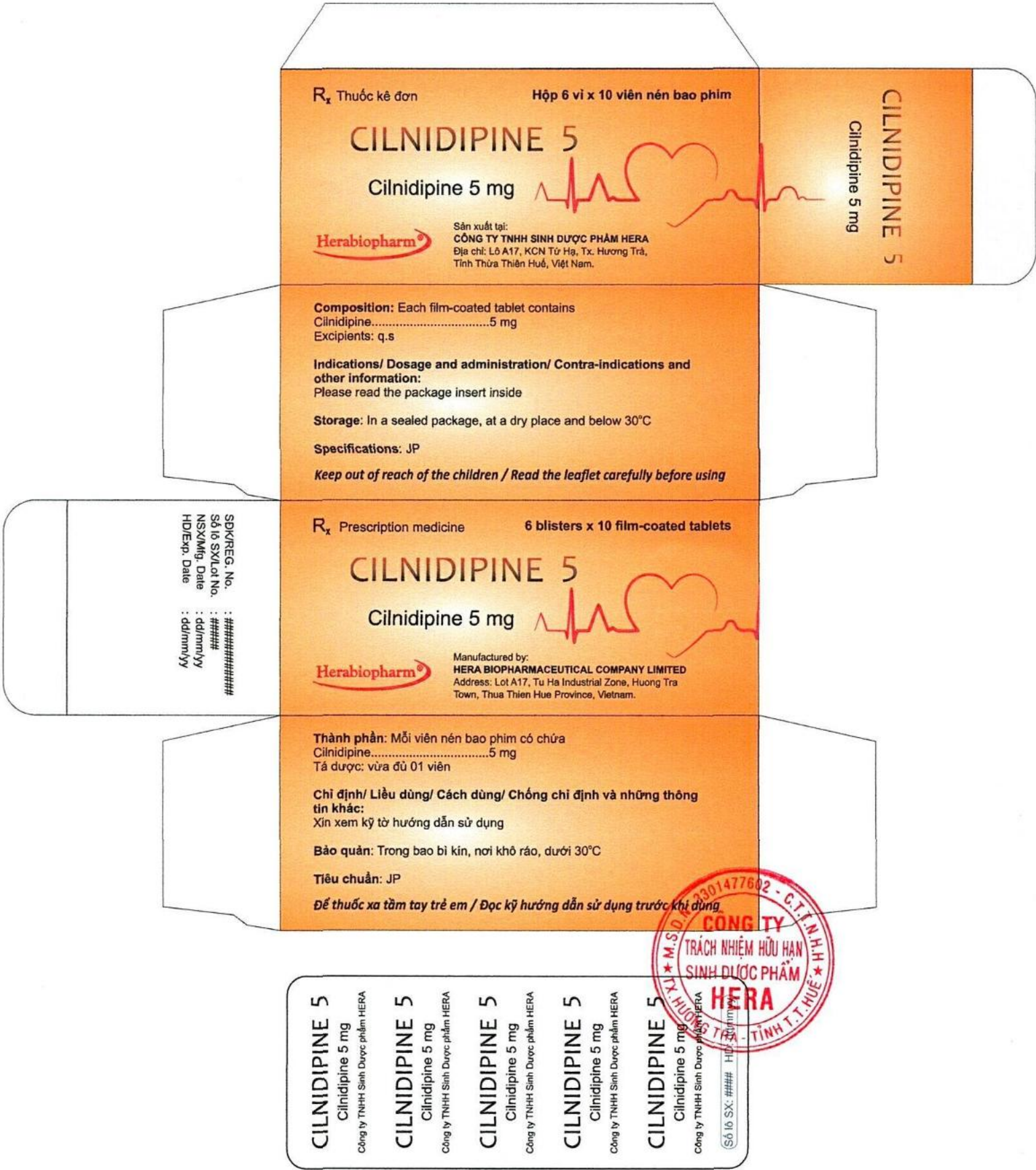




-  PANTONE 6-1-5 C
-  PANTONE 186 C
-  Black

Viên nén bao phim Cilnidipine 5 mg/10 mg

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

Trang 1/6

– Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng: Có thể tăng nồng độ thuốc trong máu.

Trẻ em:

Chưa thực hiện thử nghiệm lâm sàng nào trên trẻ em.

Người cao tuổi:

Khởi đầu với liều thấp (ví dụ 5 mg) và sử dụng thận trọng. Hạ huyết áp quá mức thường được xem là tác dụng không mong muốn.

Tá được

Sản phẩm này có chứa lactose, bệnh nhân có vấn đề di truyền không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai

Không dùng cilnidipine cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng có thai.

Nghiên cứu trên động vật (chuột) đã ghi nhận độc tính trên bào thai, kéo dài thời gian mang thai và sinh nở.

Phụ nữ cho con bú

Cần nhắc giữa lợi ích điều trị và cho con bú, xem xét nên tiếp tục hay ngừng cho con bú. Trong các thí nghiệm trên động vật (chuột), cilnidipine đã được báo cáo có thể đi vào sữa mẹ.

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

Nên thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc, làm việc trên cao vì thuốc có thể gây chóng mặt do tác dụng hạ huyết áp.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

Cilnidipine được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4.

Các phối hợp thuốc cần thận trọng khi sử dụng:

- Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng tăng thêm hoặc hiệp đồng làm hạ huyết áp quá mức.
- Digoxin: Đã có báo cáo một số thuốc chẹn kênh calci (như nifedipine) làm tăng nồng độ digoxin trong máu. Nếu quan sát thấy bất kỳ dấu hiệu, triệu chứng ngộ độc nào do digoxin (như nôn/buồn nôn, đau đầu, thị lực bất thường, loạn nhịp) phải tiến hành các biện pháp thích hợp như điều chỉnh liều digoxin hoặc ngừng cilnidipine, tùy theo tình trạng của bệnh nhân. Cơ chế chưa hoàn toàn rõ ràng, nhưng có thể do giảm độ thanh thải digoxin ở thận và ngoài thận.
- Cimetidine: Tăng tác dụng của các thuốc chẹn kênh calci khác (như nifedipine). Do cimetidine làm giảm lưu lượng máu qua gan và ức chế chuyển hóa enzym của thuốc chẹn kênh calci trong microsom gan, đồng thời làm giảm acid dạ dày và tăng hấp thu các thuốc chẹn kênh calci.
- Rifampicin: Giảm tác dụng của các thuốc chẹn kênh calci khác (như nifedipine). Do rifampicin cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan (cytochrom P₄₅₀), thúc đẩy sự chuyển hóa các thuốc chẹn kênh calci và tăng độ thanh thải của các thuốc này.
- Thuốc chống nấm nhóm azole như itraconazole, miconazole,...: Làm tăng nồng độ cilnidipine trong máu. Vì thuốc chống nấm nhóm azole ức chế enzym chuyển hóa CYP3A4, một enzym chuyển hóa của cilnidipine.

- Nước ép bưởi: Đã chứng minh làm tăng nồng độ cilnidipine trong máu. Mặc dù, chưa rõ cơ chế cụ thể, nhưng một số thành phần trong nước ép bưởi ức chế CYP3A4, một enzym chuyển hóa của cilnidipine.

Tương kỵ:

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn sau đây. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận và thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng thuốc nếu quan sát thấy bất kỳ dấu hiệu bất thường nào.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng

- Rối loạn chức năng gan và vàng da (không rõ tần suất): Có thể xảy ra rối loạn chức năng gan kèm theo tăng AST (GOT), ALT (GPT) và γ -GTP, ...
- Giảm tiểu cầu ($ADR < 0,1\%$).

Các tác dụng không mong muốn khác

$0,1\% < ADR < 5\%$

Gan: Tăng AST (GOT), ALT (GPT), LDH, ...

Thận: Tăng creatinin, tăng nitơ urê, protein niệu dương tính.

Thần kinh – tâm thần: Đau đầu, nặng đầu, chóng mặt, choáng váng, cứng vai.

Tim mạch: Đỏ bừng mặt, đánh trống ngực, cảm giác nóng, điện tâm đồ bất thường (đoạn ST giảm xuống, sóng T đảo ngược), hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn, đau bụng.

Quá mẫn: Phát ban.

Huyết học: Tăng hoặc giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính và hemoglobin.

Các tác dụng không mong muốn khác: Phù (mặt, chi dưới, ...), khó chịu toàn thân, tiểu rất, tăng cholesterol huyết thanh, tăng hoặc giảm CK, acid uric, kali và phospho huyết thanh.

$ADR < 0,1\%$

Gan: Tăng ALP.

Thận: Xuất hiện căn lắng trong nước tiểu.

Thần kinh – tâm thần: Buồn ngủ, mất ngủ, run ngón tay, hay quên.

Tim mạch: Đau ngực, tỷ lệ tim-ngực tăng, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, cảm giác lạnh.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy bụng, khô miệng, phì đại lợi, ợ nóng, tiêu chảy.

Quá mẫn: Nổi mẩn đỏ, ngứa.

Huyết học: Tăng hoặc giảm hồng cầu, dung tích hồng cầu, bạch cầu ái toan và tế bào lympho.

Các tác dụng không mong muốn khác: Cảm giác yếu, co thắt cơ đường tiêu hóa, khô quanh mắt, kích ứng mắt đỏ, rối loạn vị giác, đường niệu dương tính, tăng hoặc giảm đường huyết lúc đói, protein toàn phần, calci và CRP huyết thanh, ho.

Không rõ tần suất

Thần kinh – tâm thần: Tê.

Tim mạch: Ngoại tâm thu, nhịp tim chậm.

Quá mẫn: Nhạy cảm với ánh sáng.

Các tác dụng không mong muốn khác: Û tai.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dùng quá liều cilnidipine có thể làm hạ huyết áp quá mức. Nếu huyết áp hạ rõ rệt, cần tiến hành các biện pháp thích hợp như nâng cao chi dưới, truyền dịch và dùng các thuốc tăng huyết áp. Loại bỏ thuốc bằng thẩm phân máu không hiệu quả do tỷ lệ thuốc liên kết với protein cao.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci.

Mã ATC: C08CA14

Cơ chế tác dụng

Cilnidipine liên kết với các vị trí gắn dihydropyridin của kênh calci phụ thuộc điện thế loại L có trong màng tế bào của cơ trơn mạch máu và ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua kênh này (*in vitro* trên thỏ). Do đó, cơ trơn mạch máu giãn ra, gây giãn mạch và thể hiện tác dụng hạ huyết áp.

Cilnidipine ức chế dòng Ca^{2+} đi vào từ kênh calci phụ thuộc điện thế loại N có trong màng tế bào của các dây thần kinh giao cảm. Cilnidipine còn ức chế dòng Ca^{2+} đi vào từ kênh calci phụ thuộc điện thế loại N và L ở khoảng nồng độ gần như giống nhau (*in vitro* trên chuột).

Do đó, sự phóng thích norepinephrin từ đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm bị ức chế. Cilnidipine được cho là ức chế sự tăng nhịp tim phản xạ có thể qua trung gian sự hoạt hóa giao cảm sau giảm huyết áp và ức chế tăng huyết áp liên quan với stress qua cơ chế này.

Tác dụng hạ huyết áp

Trong nhiều mô hình về tăng huyết áp trên các động vật khác nhau (chuột cống tăng huyết áp tự phát, chuột cống và chó tăng huyết áp do bệnh lý mạch thận, chuột cống tăng huyết áp do muối DOCA và chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quỵ), uống một liều duy nhất cilnidipine 1 mg/kg hoặc cao hơn cho thấy tác dụng hạ huyết áp từ từ và kéo dài phụ thuộc liều. Ngược lại, đã quan sát thấy tác dụng hạ huyết áp yếu ở chuột cống có huyết áp bình thường. Ngoài ra, không kéo dài thời gian tác dụng khi tăng liều. Ở chó tăng huyết áp do bệnh lý mạch thận, cilnidipine cho thấy tác dụng tăng thêm khi dùng đồng thời với một thuốc chẹn β hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quỵ và ở chó tăng huyết áp do bệnh lý mạch thận, dùng cilnidipine lặp lại đường uống có tác dụng làm hạ huyết áp ổn định mà không cho thấy sự giảm dần. Không gây tăng huyết áp dội ngược khi ngừng cilnidipine.

Trong một nghiên cứu dùng liều duy nhất ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tỉnh táo và không bị kiềm chế, cilnidipine không làm tăng nhịp tim trong khi hạ huyết áp. Cilnidipine không làm tăng nồng độ noradrenaline huyết tương trong khi hạ huyết áp, cũng không làm giảm đáng kể nồng độ này như thuốc ức chế giao cảm (guanethidine sulfate). Cilnidipine không gây hạ huyết áp tư thế đứng như thuốc phong bế hạch (pentolinium) đã gây ra trong nghiệm pháp bàn nghiêng sử dụng thỏ.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, một liều cilnidipine mỗi ngày dùng đường uống cho thấy tác dụng hạ huyết áp được duy trì trong 24 giờ và vẫn còn rõ rệt vào sáng sớm hôm sau. Phân tích tần số tim của các khoảng R-R trên điện tâm đồ 24 giờ cho thấy cilnidipine không làm tăng nhịp tim và hoạt tính giao cảm cùng với sự hạ huyết áp.

Tác dụng ức chế tăng huyết áp gây ra do stress

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tỉnh táo và không bị kiềm chế, cilnidipine ức chế tăng huyết áp và nồng độ noradrenaline huyết tương gây ra do stress lạnh và phản lực không khí (stress tinh thần).

Ở những tình nguyện viên nam trưởng thành khỏe mạnh có huyết áp tăng 20% trở lên do stress lạnh, cilnidipine đã ức chế tăng huyết áp do stress lạnh gây ra.

Tác dụng ức chế tăng huyết áp gây ra do kích thích giao cảm

Cilnidipine ức chế tăng huyết áp gây ra do kích thích giao cảm ở chuột cống tăng huyết áp tự phát bị tổn thương tủy sống.

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát với động mạch mạc treo ruột được cô lập và truyền dịch, cilnidipine cũng ức chế sự phóng thích noradrenaline gây ra do kích thích giao cảm.

Tác dụng trên tuần hoàn não

Cilnidipine không làm giảm lưu lượng máu não ngay cả khi dùng liều hạ huyết áp 30 –

40% ở chuột cống tăng huyết áp tự phát và duy trì tốt cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não ngay cả khi huyết áp bị giảm xuống thấp.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp bị bệnh mạch máu não, lưu lượng máu não vẫn được duy trì ngay cả khi huyết áp đã giảm.

Tác dụng trên chức năng tim

Cilnidipine làm giảm nhịp tim và cơ cơ tim ở chó với liều cao hơn liều gây tăng lưu lượng máu động mạch.

Cilnidipine làm giảm sự tiêu thụ oxy của cơ tim ở liều gây hạ huyết áp trên chó được gây mê mở ngực. Tại thời điểm này, không ghi nhận tăng nhịp tim hoặc ức chế sự co bóp của tim.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipine không ảnh hưởng đến nhịp tim trong khi hạ huyết áp.

Tác dụng trên chức năng thận

Hạ huyết áp không ảnh hưởng đến chức năng thận ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Khi dùng một liều duy nhất cilnidipine 5 mg, 10 mg hoặc 20 mg đường uống ở 6 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) tương ứng là 4,7 ng/mL, 5,4 ng/mL và 15,7 ng/mL và diện tích dưới đường cong (AUC_{0-24}) tương ứng là 23,7 ng.giờ/mL; 27,5 ng.giờ/mL và 60,1 ng.giờ/mL. Như vậy cả hai thông số đều tăng phụ thuộc liều dùng.

Khi dùng lặp lại cilnidipine với liều 10 mg/lần/ngày ở 6 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, các thông số dược động học của cilnidipine được biểu thị như dưới đây: Đạt được trạng thái cân bằng sau ngày thứ 4 dùng thuốc và không quan sát thấy sự tích lũy thuốc.

Ngày dùng thuốc	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (giờ)	$t_{1/2} (\alpha)$ (giờ)	$t_{1/2} (\beta)$ (giờ)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.giờ/mL)
Ngày thứ 1	$9,5 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,0$	$1,0 \pm 0,2$	$5,2 \pm 2,0$	$51,4 \pm 12,7$
Ngày thứ 4	$13,5 \pm 5,0$	$3,7 \pm 0,8$	-	-	$101,8 \pm 29,0$
Ngày thứ 7	$16,5 \pm 7,9$	$3,0 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,6$	$8,1 \pm 2,7$	$95,5 \pm 34,5$

(Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)

Phân bố

Một thí nghiệm *in vitro* cho thấy khoảng 99,3% cilnidipine liên kết với protein huyết thanh người.

Chuyển hóa

Các chất chuyển hóa tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu của những tình nguyện viên nam khỏe mạnh cho thấy con đường chuyển hóa chính của cilnidipine là khử methyl của nhóm methoxyethyl, tiếp theo thủy phân nhóm ester cinnamyl và oxy hóa vòng dihydropyridin. CYP3A4 liên quan chủ yếu và CYP2C19 liên quan một phần đến sự khử methyl của nhóm methoxyethyl trong quá trình chuyển hóa (*in vitro*). Tác dụng chẹn kênh calci của chất chuyển hóa có nhóm methoxyethyl bị khử methyl chỉ bằng 1/100 tác dụng của hợp chất gốc (trên thỏ).

Thải trừ

Khi uống cilnidipine 10 mg x 2 lần/ngày (cách dùng thuốc đã được phê duyệt là uống 1 lần/ngày sau khi ăn sáng) trong 7 ngày ở những tình nguyện viên nam khỏe mạnh, không tìm thấy cilnidipine dạng không đổi trong nước tiểu và 5,2% liều dùng được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa.

Rối loạn chức năng thận

Khi uống một liều duy nhất 10 mg cilnidipine ở bệnh nhân tăng huyết áp, không có sự khác biệt trong nồng độ huyết tương giữa bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (creatinin huyết thanh: 1,5 đến 3,1 mg/dL).

Khi uống 10 mg/lần/ngày trong 7 ngày ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, không thấy có sự ảnh hưởng khi dùng lặp lại đối với nồng độ huyết tương trong thời gian dùng thuốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

JP

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

