https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx



LIDOPRO

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi ống 10 ml dung dịch tiêm chứa:

Thành phần dược chất:

Lidocain hydroclorid khan (dưới dạng lidocain hydroclorid USP).....200 mg.

Adrenalin (dưới dạng adrenalin tartrat).....0,05 mg.

Thành phần tá dược: Natri clorid, natri metabisulfit, acid citric monohydrat, natri hydroxid, propylene glycol, dinatri edetat, nước để pha thuốc tiêm.....vừa đủ 10 ml.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm.

Hình thức: Dung dịch trong, không màu, đóng trong ống thủy tinh hàn kín.

pH: 3,3 – 5,5.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ x 5 ống x 10 ml

Hộp 2 vỉ x 5 ống x 10 ml.

Vỉ thuốc: Thuốc đựng trong vỉ PVC.

Chất liệu bao bì đóng gói sơ cấp: Ống thủy tinh cấp I

4. Chỉ định:

Lidopro là dung dịch gây tê tại chỗ và được dùng để gây tê vùng ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

5. Liều dùng - cách dùng:

Cách dùng: Tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm ngoài màng cứng.

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

Liều dùng:

Ngoài gây tê tại chỗ bằng kỹ thuật gây tê thấm, lidocain chỉ nên được sử dụng bởi hoặc theo chỉ định của bác sĩ có kinh nghiệm trong các kỹ thuật gây tê vùng.

Cách dùng và nồng độ sử dụng thay đổi tùy theo chỉ định và mục tiêu điều trị cần đạt được, tuổi và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.

Mức độ gây tê đạt được thường do tổng liều sử dụng.

Liều tiêm phụ thuộc vào kỹ thuật gây tê đối với loại thuốc được sử dụng.

Lidocain không nên được tiêm nội khớp liên tục sau phẫu thuật.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Nồng độ càng cao càng làm tăng mức độ ức chế vận động.

Trong sản khoa:

Để giảm đau sản khoa, nên dùng dung dịch có nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg/ml.

https://trungtamthuoc.com/

Đối với gây tê sinh mổ, nên sử dụng nồng độ lớn hơn 10 mg/ml.

Liều khuyến cáo của lidocain cho người lớn được thể hiện trong bảng dưới đây:

Kỹ thuật gây tê	Lidocain hydroclorid (20 mg/ml)	
	Thể tích (ml)	Tổng liều (mg) khuyến cáo (a)
Gây tê thấm	0,25 – 10	5 – 200
Gây tê phong bế thần kinh ngoại vi:		
Phong bế thần kinh liên sườn	1,5-2,5 (tối đa là 20)	30-50 (tối đa là 400 cho tất cả các vị trí)
Gây tê cạnh cổ tử cung - mỗi bên:	5	
- Gây tê cạnh cột sống	10	100
- Gây tê cổ tử cung	10-20	Tổng 200
- Gây tê vùng thắt lưng	10-20	200-400
		200-400
Gây tê /Giảm đau ngoài màng cứng:		
Gây tê ngoài màng cứng:	10 - 20	200-400
Gây tê phẫu thuật		
Sản khoa:		
Gây tê trong mổ đẻ	10-20	200-400
Giảm đau trong sản khoa (b)		
Gây tê xương cùng	10-20	200-400

(a) Liều tối đa không được vượt quá 500 mg.

(b) Trong sản khoa, gây tê ngoài màng cứng, liều tối đa không được vượt quá 250 mg.

Trẻ em từ 1 đến 12 tuổi:

Để tránh nhiễm độc toàn thân, luôn phải sử dụng nồng độ thấp nhất có hiệu quả.

Không được vượt quá nồng độ 1/400.000 adrenalin. Do đó cần phải pha loãng dạng adrenalin.

Gây tê tại chỗ và gây tê vùng (gây tê ngoài màng cứng, gây tê xương cùng, gây tê đám rối thần kinh): liều khuyến cáo tối đa là từ 3 đến 10 mg/kg, tùy thuộc vào kỹ thuật gây tê.

Người cao tuổi hoặc suy nhược

Bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược có thể nhạy cảm hơn với liều tiêu chuẩn, làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và tim mạch, cần theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tuy nhiên, không nên giảm liều lidocain vì có thể không đủ tác dụng gây tê.

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin tái phát.
- Tiêm tĩnh mạch.
- Adrenalin chống chỉ định với các trường hợp sau:

+ Tiêm nội mạch.

+ Suy mạch vành.

https://trungtamthuoc.com/

+ Rối loạn nhịp thất.
+ Huyết áp cao thể nặng.
+ Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
+ Cường giáp.
+ Gây tê thấm tại chỗ ở các đầu tận cùng (ngón tay, dương vật).
+ Không được vượt quá nồng độ 1/400.000 adrenalin ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Do đó cần phải pha loãng dạng adrenalin.

Chống chỉ định kết hợp với thuốc chống loạn nhịp tim gây xoắn đỉnh (amiodaron, disopyramid, quinidin, sotalol,...).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Cần có cảnh báo đối với các vận động viên vì thuốc có chứa hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính với xét nghiệm kiểm soát doping.
- Kỹ thuật gây tê tại chỗ và gây tê vùng không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông máu.
- Giống như các thuốc gây tê tại chỗ và gây tê vùng khác, nên thận trọng khi dùng lidocain cho những bệnh nhân mắc các bệnh sau: động kinh, giảm thể tích máu, block nhĩ thất hoặc rối loạn dẫn truyền, nhịp tim chậm hoặc suy hô hấp.
- Nên dùng lidocain thận trọng đối với bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin đang thuyên giảm cũng như bệnh nhân mang gen đột biến gây rối loạn chuyển hóa porphyrin không có triệu chứng.
- Lidocain được chuyển hóa qua gan nên thuốc được dùng thận trọng cho bệnh nhân suy gan. Thời gian bán thải trong huyết tương của lidocain có thể kéo dài trong trường hợp giảm lưu lượng máu qua gan ở bệnh nhân suy tim và suy tuần hoàn.
- Các chất chuyển hóa của lidocain có thể bị tích lũy ở bệnh nhân suy thận.
- Các trường hợp tiêu xương đã được báo cáo ở những bệnh nhân được truyền liên tục thuốc gây tê trong khớp sau phẫu thuật. Phần lớn các trường hợp được báo cáo về tiêu xương liên quan đến khớp vai. Cơ chế chính xác của tiêu xương vẫn chưa được làm rõ nhưng có thể do nhiều yếu tố.
- Gây tê ngoài màng cứng có thể dẫn đến hạ huyết áp và nhịp tim chậm. Hạ huyết áp cần được điều trị nhanh chóng bằng cách dùng thuốc vận mạch bằng đường tiêm tĩnh mạch và truyền dịch thích hợp.
- Phải luôn có đầy đủ thiết bị hồi sức khi tiến hành gây tê tại chỗ.

Cảnh báo liên quan đến tá dược:

- Thuốc có chứa 500 mg propylen glycol trong mỗi 10 ml dung dịch:

+ Việc dùng chung với các chất là cơ chất của alcol dehydrogenase như ethanol có thể gây ra các phản ứng có hại cho trẻ dưới 5 tuổi.
+ Mặc dù propylen glycol được chứng minh là không gây độc tính đối với khả năng sinh sản hay sự tăng trưởng ở động vật hay người, nó có thể đi qua nhau thai và bài tiết được vào sữa mẹ. Vì vậy, cần cân nhắc việc dùng thuốc cho phụ nữ có thai hay đang cho con bú theo từng trường hợp cụ thể.

https://trungtamthuoc.com/

+ Yêu cầu theo dõi trong thời gian bệnh nhân dùng thuốc này đối với bệnh nhân có chức năng gan hoặc thận suy giảm bởi vì đã có báo cáo về các phản ứng có hại do propylen glycol, như rối loạn chức năng thận (hoại tử ống thận cấp), suy thận cấp và rối loạn chức năng gan.

- Thuốc có chứa natri metabisulfit, trong trường hợp hiếm, có thể gây các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và co thắt phế quản.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không gây tê cạnh cổ tử cung trong sản khoa, do có nguy cơ tăng co tử cung gây ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh (thiếu oxy).

Lidocain có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai. Dữ liệu lâm sàng đáng tin cậy và dữ liệu thực nghiệm không cho thấy bất kỳ tác dụng gây dị tật hoặc độc tính nào.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Có thể cho con bú sau khi gây tê tại chỗ và gây tê vùng bằng lidocain.

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

Tùy thuộc vào liều lượng sử dụng, thuốc gây tê tại chỗ có thể có tác động lên chức năng thần kinh ở mức độ vừa phải và có thể tạm thời làm giảm khả năng vận động và phối hợp các cử động.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

- Thuốc chống loạn nhịp tim:

Nhiều thuốc chống loạn nhịp tim ức chế tính tự động, sự dẫn truyền và co bóp của tim. Kết hợp nhiều thuốc chống loạn nhịp khác nhau có thể mang lại hiệu quả điều trị có lợi nhưng cần thận trọng, bệnh nhân phải được theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ chặt chẽ.

Chống chỉ định kết hợp thuốc chống loạn nhịp tim gây xoắn đỉnh (amiodaron, disopyramid, quinidin, sotalol,…).

Không khuyến cáo kết hợp các thuốc chống loạn nhịp cùng loại, trừ những trường hợp ngoại lệ do làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên tim.

Việc kết hợp với các thuốc có đặc tính làm giảm co bóp cơ tim gây chậm nhịp tim và/hoặc làm chậm dẫn truyền nhĩ thất rất phức tạp, cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

Phối hợp cần thận trọng

+ Amiodaron

Nguy cơ làm tăng nồng độ lidocain trong huyết tương có thể gây tác dụng không mong muốn trên thần kinh và tim, do amiodaron làm giảm chuyển hóa lidocain ở gan.

Theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng, điện tâm đồ và có thể cần kiểm soát nồng độ lidocain trong huyết tương. Nếu cần, hiệu chỉnh liều của lidocain trong khi điều trị bằng amiodaron và sau khi ngừng thuốc.

+ Cimetidin

Dùng cimetidin với liều lớn hơn hoặc bằng 800 mg/ngày làm tăng nồng độ lidocain trong huyết tương và bệnh nhân có thể có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên thần kinh và tim (do thuốc ức chế chuyển hóa lidocain ở gan). Theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và có thể cần kiểm soát nồng độ lidocain trong huyết tương. Nếu cần, hiệu chỉnh liều của lidocain trong khi điều trị bằng cimetidin và sau khi ngừng thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

+ Fluvoxamin

Làm tăng nồng độ của lidocain trong huyết tương có thể gây tác dụng không mong muốn trên thần kinh và tim (do giảm thanh thải lidocain ở gan). Theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và có thể cần kiểm soát nồng độ lidocain trong huyết tương trong và sau khi ngừng phối hợp. Điều chỉnh liều của lidocain nếu cần thiết.

Các phối hợp cần xem xét:

+ Thuốc ức chế beta trong suy tim

Tác dụng co bóp âm tính cùng nguy cơ suy tim mất bù.

Tương tác liên quan đến adrenalin

Phối hợp cần thận trọng:

Thuốc mê bay hơi nhóm halogen, thuốc chống trầm cảm imipramin, thuốc IMAO không chọn lọc, thuốc phối hợp adrenergic-serotonergic: Rối loạn nhịp thất nghiêm trọng do tăng kích thích tim.

Giới hạn liều: ít hơn 0,1 mg adrenalin trong 10 phút hoặc 0,3 mg trong 1 giờ ở người lớn.

Tương kỵ thuốc:

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

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Các tác dụng không mong muốn của lidocain phải được phân biệt với các tác dụng dược lý của thuốc (hạ huyết áp, nhịp tim chậm) cũng như tác dụng trực tiếp (tổn thương thần kinh) hoặc gián tiếp (áp xe ngoài màng cứng) tại vị trí tiêm.

Sự xuất hiện của bất kỳ tác dụng không mong muốn nào có thể nghi ngờ là triệu chứng quá liều. Phản ứng có hại, quá liều thuốc gây tê tại chỗ có thể xuất hiện dưới hai tình trạng: quá liều xảy ra ngay lập tức do vô tình truyền qua đường tĩnh mạch, hoặc quá liều do sử dụng một lượng lớn thuốc gây tê.

. Rối loạn tim: nhịp tim chậm (chủ yếu khi gây tê ngoài màng cứng), hiếm gặp hơn là suy cơ tim hoặc ngừng tim.

. Rối loạn mạch máu: hạ huyết áp.

. Rối loạn thần kinh: chóng mặt, tê lưỡi và môi, run, buồn ngủ, mất phương hướng, mất ý thức hoặc co giật toàn thân (quá liều), rối loạn nhịp tim.

· Rối loạn ốc tai và tiền đình: ù tai, rối loạn thính giác.

. Rối loạn cơ xương và toàn thân: ớn lạnh, co cơ không tự chủ (mặt và chi).

. Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: ức chế hô hấp sau đó ngừng hô hấp.

. Rối loạn hệ thống miễn dịch: nổi mày đay, phù nề, co thắt phế quản.

Phản ứng dị ứng là cực kỳ hiếm, được đặc trưng bởi các tổn thương da, mày đay, phù nề hoặc phản ứng phản vệ. Xác định độ nhạy bằng test da không dự đoán được.

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo quốc gia.

"Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc"

https://trungtamthuoc.com/

12. Quá liều và cách xử trí:

Điều trị bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm độc toàn thân bao gồm điều trị cơn co giật, cung cấp oxy đầy đủ và đảm bảo thông khí, nếu cần có thể thông khí hỗ trợ hoặc thông khí kiểm soát. Ở người lớn khi xuất hiện co giật phải điều trị kịp thời bằng thiopental tiêm tĩnh mạch (2 đến 4 mg/kg) hoặc các thuốc benzodiazepin tác dụng ngắn (diazepam 0,1 mg/kg hoặc midazolam 0,05 mg/kg). Có thể sử dụng succinylcholin (50-100 mg) tiêm tĩnh mạch để giãn cơ với điều kiện bác sĩ lâm sàng có thể tiến hành đặt nội khí quản và xử trí bệnh nhân liệt hoàn toàn.

Sau khi hết co giật và thông khí phổi đầy đủ, thường không cần điều trị thêm. Tuy nhiên, trong trường hợp hạ huyết áp, nhịp tim chậm, nên tiêm tĩnh mạch một thuốc vận mạch.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc gây tê tại chỗ, Lidocain phối hợp

Mã ATC: N01BB52

Lidocain gây mất cảm giác có hồi phục thông qua ức chế hoặc làm giảm sự dẫn truyền các tín hiệu thần kinh cảm giác gần vị trí hoạt động của thuốc, vị trí đầu tiên là màng tế bào. Lidocain ức chế sự dẫn truyền bằng cách giảm tính thấm của màng tế bào thần kinh với ion natri, tính thấm thường được tạo ra bởi sự khử cực. Hoạt tính này là do sự tương tác trực tiếp với các kênh natri điện thế, cơ chế hoạt động chính có thể liên quan đến tương tác với một hoặc nhiều vị trí liên kết cụ thể trên kênh natri.

Các sợi thần kinh nhỏ, đặc biệt là các sợi không có myelin, dễ bị ức chế bởi thuốc gây tê tại chỗ hơn vì tín hiệu có thể truyền đi ngắn hơn so với các sợi lớn. Tương tự, sự phục hồi cũng nhanh hơn ở các sợi nhỏ hơn. Lidocain có thời gian hoạt động trung bình từ 60 đến 120 phút sau khi gây tê thấm tại chỗ và phong bế thần kinh.

Ngoài tác dụng gây tê tại chỗ, lidocain và các thuốc tương tự có thể ảnh hưởng đến hoạt động của một số cơ quan dẫn truyền hoặc truyền tín hiệu thần kinh (như hệ thần kinh trung ương hoặc tim mạch).

Thuốc co mạch adrenalin hoạt động như một chất bổ trợ cho thuốc gây tê tại chỗ. Thuốc co mạch adrenalin tác động lên các thụ thể alpha-adrenergic để tạo ra sự co mạch, do đó làm giảm lưu lượng máu tại chỗ tiêm. Thiếu máu cục bộ cho phép thuốc gây tê lưu giữ ở vị trí tác dụng lâu hơn, làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và nguy cơ nhiễm độc toàn thân, đồng thời tăng tần suất của toàn bộ khối dẫn truyền với nồng độ thuốc gây tê tại chỗ thấp.

14. Đặc tính dược động học:

<u>Lidocain</u>

Hấp thu và phân bố

Lidocain được hấp thu dễ dàng từ vị trí tiêm, bao gồm cơ, đường tiêu hóa, màng nhầy và tiêm dưới da. Lidocain hấp thu kém qua da.

Sau một liều tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh chóng với thời gian bán thải ban đầu (biểu thị sự phân bố từ ngăn trung tâm sang các mô ngoại biên) dưới 30 phút và thời gian bán thải thải trừ cuối (biểu thị sự chuyển hóa thuốc ở gan) từ 1-2 giờ.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 66%. Lidocain đi qua nhau thai, hàng rào máu não và được bài tiết qua sữa mẹ.

https://trungtamthuoc.com/

Lidocain đi qua nhau thai bằng cách khuếch tán và đến thai nhi trong vòng vài phút. Tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của thai nhi/mẹ là khoảng 0,5 - 0,7 sau khi tiêm ngoài màng cứng. Sau khi xâm nhập vào tầng sinh môn hoặc gây tê cổ tử cung, nồng độ cao hơn được đo trong tĩnh mạch rốn.

Chuyển hóa và thải trừ

Lidocain được chuyển hóa nhiều ở gan. Chuyển hóa lidocain liên quan đến hệ thống cytochrom P450, chủ yếu là CYP1A2 và CYP3A4. Ở người, xảy ra quá trình chuyển hóa thành mono-ethyl-glycin-xylidin (MEGX) và glycin-xylidin và các chất chuyển hóa này có hoạt tính gây tê cục bộ. Khoảng 75% xylidin được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng 4-hydroxy-2,6-dimethylanilin. Chỉ 3% lidocain không thay đổi được tìm thấy trong nước tiểu.

Sau khi gây tê ngoài màng cứng ở người mẹ, thời gian bán thải của lidocain ở trẻ sơ sinh là khoảng 3 giờ; sau khi chọc dò tầng sinh môn hoặc gây tê cổ tử cung, có thể phát hiện thấy lidocain trong nước tiểu của trẻ sơ sinh sau ít nhất 48 giờ.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độc tính cấp đã được thực hiện trên các loài động vật khác nhau. Dấu hiệu nhiễm độc là các triệu chứng nhiễm độc thần kinh trung ương bao gồm co giật dẫn đến tử vong. Ở người, các dấu hiệu nhiễm độc đầu tiên (các triệu chứng tim mạch và thần kinh, co giật) được quan sát thấy với nồng độ trong huyết tương từ 5 µg/ml đến 10 µg/ml.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng khi sử dụng liều cao, hầu như chất chuyển hóa gây độc tính ở chuột và có thể ở người là 2,6-xylidin với nguy cơ gây ra đột biến. Thử nghiệm Ames được thực hiện với lidocain cho kết quả âm tính.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư, điều trị sau khi sinh trong hai năm với liều rất cao 2,6-xylidin và 2,6-xylidin được tìm thấy với nồng độ cao ở nhau thai, các khối u ác tính và lành tính, đặc biệt là trong khoang mũi đã được báo cáo. Những kết quả này có thể có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, không nên dùng lidocain với liều cao trong thời gian dài.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản trên chuột không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào. Biến cố duy nhất là giảm trọng lượng thai nhi. Các tác động lên hành vi đã được báo cáo ở chuột con mà chuột mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai với liều gần bằng liều khuyến cáo tối đa ở người.

Adrenalin

Adrenalin tuần hoàn được chuyển hóa ở gan và các mô khác nhờ enzym COMT và MAO. Các chất chuyển hóa không hoạt tính được bài tiết qua nước tiểu.

Thời gian bán thải của adrenalin trong huyết tương khoảng 2 đến 3 phút. Tuy nhiên, khi adrenalin được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thì sự hấp thu bị chậm lại do co mạch cục bộ và do đó tác dụng có thể kéo dài hơn thời gian bán thải dự kiến. Nên xoa bóp xung quanh chỗ tiêm để tăng tốc độ hấp thu.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

https://trungtamthuoc.com/

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số 777 Đường Mê Linh - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc

ĐT: 02113 861233 Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc