

**THUỐC ĐỐI KHÁNG CALCI**  
**HERBESSER® R100**  
**HERBESSER® R200**

<Diltiazem hydrochloride>

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA THẦY THUỐC**

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH** ( Chống chỉ định dùng Herbesser R cho những người bệnh sau )

1. Người có bệnh tim sung huyết nghiêm trọng (có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng bệnh tim).
2. Người bị block nhĩ - thất độ 2 và độ 3 hoặc có hội chứng yếu nút xoang (nhịp xoang vắng liên tục (đuối 50 nhịp/phút), ngưng xoang, block xoang - nhĩ v.v.) (Có thể gặp ức chế quá mức nhịp xoang và ức chế dẫn truyền tim).
3. Người có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
4. Người mang thai hoặc có thể đang mang thai (xin đọc mục Thận trọng - sử dụng khi mang thai, trở sa hoặc thời kỳ cho con bú).

**MÔ TẢ**

Tên thương mại	HERBESSER R100	HERBESSER R 200
Hoạt chất	Diltiazem hydrochloride	
Hàm lượng	100 mg	200 mg
Tà dược	Fumaric acid, povidone (K30), sucrose, tinh bột mì, bột talc, aminoalkyl methacrylate copolymer RS.	
Dạng bào chế (capsule No)	Viên nang cứng (No. 4)	Viên nang cứng (No. 2)
Màu sắc	Trắng/Trắng	Đỏ/Trắng
Chất nền trong	Pellet có màu từ trắng đến màu trắng vàng nhạt	
Hình dạng		
Kích thước	Dài: 14,2 mm Đường kính: 5,4 mm	Dài: 17,7 mm Đường kính: 6,4 mm
Trọng lượng	0,17 g	0,32 g
Mã số nhận biết	TA 303	TA 304

**CHỈ ĐỊNH**

- Tăng huyết áp vô căn (hình thức trung bình).
- Đau thắt ngực ổn định

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

- Tăng huyết áp vô căn (hình thức trung bình):  
Liều uống thông thường cho người lớn là 100 đến 200 mg diltiazem hydrochloride một lần mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều dùng tùy thuộc tuổi và triệu chứng của người bệnh.
- Đau thắt ngực ổn định:  
Liều uống thông thường cho người lớn là 100 mg diltiazem hydrochloride một lần mỗi ngày. Trong trường hợp chưa đạt hiệu quả, có thể tăng liều lên 200 mg một lần mỗi ngày.

**THẬN TRỌNG**

1. Sử dụng thận trọng (Dùng Herbesser R thận trọng ở những người bệnh sau):
  - \* Người có suy tim sung huyết (Triệu chứng bệnh tim có thể trầm trọng thêm).
  - \* Người có nhịp tim quá chậm (đuối 50 nhịp mỗi phút) hoặc có block nhĩ - thất độ 1 (nhịp xoang và dẫn truyền tim có thể bị ức chế quá mức).
  - \* Người bị hạ huyết áp nghiêm trọng (huyết áp có thể bị giảm hơn nữa).
  - \* Người có rối loạn nghiêm trọng về chức năng gan - thận (tác dụng của thuốc có thể tăng lên do giảm chuyển hoá, giảm thải trừ).
2. Những thận trọng quan trọng
  - \* Ngừng đột ngột thuốc đối kháng calci sẽ làm triệu chứng nặng thêm. Vậy khi muốn ngừng dùng Herbesser R, cần giảm liều dần dần và theo dõi cẩn thận người bệnh. Dặn dò người bệnh không được tự ngưng thuốc nếu chưa thấy kết quả thấy thuốc.
  - \* Do tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc, nên có thể gặp chóng mặt v.v... người bệnh cần thận trọng khi tham gia vào các hoạt động có rủi ro lớn đối với sự an toàn, như lái xe, làm việc trên cao, tiếp xúc với máy móc v.v....
  - \* Dùng thuốc khác chống loạn nhịp tim (disopyramide phosphate) cũng với terfenadine có thể gây kéo dài hạn QT của điện tâm đồ và loạn nhịp thất.

**1 Tương tác thuốc**

**Thận trọng khi phối hợp thuốc (Thận trọng khi phối hợp Herbesser R với các thuốc sau đây)**

Tên thuốc	Đấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và yếu tố nguy cơ
Thuốc có tác dụng chống tăng huyết áp (Thuốc chống tăng huyết áp, các nitrat...)	Có thể tăng tác dụng làm hạ huyết áp, do huyết áp và điều chỉnh liều (ảnh hưởng của một hoặc cả hai thuốc).	Cách phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng, gây ức chế nhịp xoang và dẫn truyền tim, làm giảm cơ bóp cơ tim và giảm huyết áp. Phải thận trọng đặc biệt khi phối hợp 3 thuốc (Diltiazem hydrochloride, thuốc phong bế β chế phẩm digitalis).
Phong bế beta (bisoprolol fumarat, propranolol hydrochloride, atenolol...)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, block xoang - nhĩ v.v. Theo dõi điện tâm đồ, và nếu có bất thường, cần giảm liều hay ngưng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng, gây ức chế nhịp xoang và dẫn truyền tim, làm giảm cơ bóp cơ tim và giảm huyết áp. Phải thận trọng đặc biệt khi phối hợp 3 thuốc (Diltiazem hydrochloride, thuốc phong bế β chế phẩm digitalis).
Chế phẩm của Rauwolfia (reserpine, v.v.)		

Chế phẩm của Digitalis (digoxin, methyl digoxin)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất v.v. Các triệu chứng ngộ độc digitalis (buồn nôn, nôn, nhức đầu, chóng mặt, thị giác bất thường ...) gồm cả loạn nhịp tim, do tăng nồng độ chế phẩm digitalis trong máu (làm điện tâm đồ và theo dõi thường kỳ độc tính của digitalis. Khi cần, định lượng nồng độ chế phẩm digitalis trong máu. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hay ngưng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng, gây ức chế nhịp xoang và dẫn truyền tim. Đặc biệt thận trọng khi phối hợp 3 loại thuốc (diltiazem hydrochloride, thuốc phong bế β, chế phẩm digitalis). Diltiazem hydrochloride làm tăng nồng độ chế phẩm digitalis trong máu.
Thuốc chống loạn nhịp tim (amiodarone hydrochloride, mexiletine hydrochloride v.v.)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang v.v. Làm điện tâm đồ và khi có bất thường, cần giảm liều hay ngưng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng, gây ức chế nhịp xoang. Ức chế dẫn truyền tim.
Apriadin hydrochloride (thuốc chống loạn nhịp)	Có thể gặp các triệu chứng do tăng nồng độ của hai thuốc trong máu (nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang run, chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi v.v.). Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng và làm điện tâm đồ nếu cần. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hay ngưng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng (apriadin P450) xúc tác cho chuyển hoá của 2 thuốc. Hậu quả làm tăng nồng độ của cả hai thuốc trong máu.
Thuốc đối kháng calci nhóm dihydropyridin (nifedipine, amlodipine besilate v.v.)	Có thể gặp các triệu chứng như tăng tác dụng làm giảm huyết áp, do tăng nồng độ chất đối kháng của calci dihydropyridine. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng chất đối kháng của calci dihydropyridine.	Diltiazem hydrochloride (ức chế enzym chung của 2 thuốc P450) xúc tác cho chuyển hoá của những thuốc này, hậu quả là làm tăng nồng độ của các thuốc này trong máu.
Triazolam (thuốc ngủ)	Có thể gặp những triệu chứng (như kéo dài giấc ngủ) do tăng nồng độ triazolam trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu có bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng triazolam.	
Midazolam (thuốc an thần gây ngủ)	Có thể gặp các triệu chứng (như tăng tác dụng an thần và gây ngủ ...) do tăng nồng độ midazolam trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng midazolam.	
Carbamazepin (hướng thần chống động kinh, điều trị cơn hưng cảm)	Triệu chứng (buồn ngủ, buồn nôn, nôn, chóng mặt ...) do tăng nồng độ carbamazepin trong máu. Cần theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng carbamazepin.	
Selegiline hydrochloride (chống Parkinson)	Tác dụng và độc tính của Selegiline hydrochloride có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngưng dùng Selegiline hydrochloride.	
Theophylline (giãn phế quản)	Có thể gặp những triệu chứng (buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ v.v.) do tăng nồng độ theophyllin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngưng dùng theophylline.	
Clozastol (thuốc chống kết tập tiểu cầu)	Tác dụng của clozastol có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng clozastol.	
Vincoreline tartrate (chống u ác tính)	Tác dụng của vincoreline tartrate có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng vincoreline tartrate.	
Cyclosporin (thuốc ức chế miễn dịch)	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thận v.v.) do tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Khi gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngưng dùng cyclosporin.	
Tacrolimus hydrate (thuốc ức chế miễn dịch)	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thận ...) do tăng nồng độ tacrolimus trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng tacrolimus.	
Phenytoin (chống động kinh)	Có thể gặp các triệu chứng (Thải trừ, chóng mặt, rung giật nhãn cầu v.v.) do tăng nồng độ phenytoin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng dùng phenytoin. Khi cần, định lượng nồng độ phenytoin trong máu. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hay ngưng dùng phenytoin.	Diltiazem hydrochloride ức chế enzym gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của Phenytoin. Hậu quả là làm tăng nồng độ phenytoin trong máu. Và phenytoin cũng làm tăng chuyển hoá của Diltiazem hydrochloride, nên làm giảm nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu.
Cimeidine (thuốc đối kháng ở thụ thể H2)	Có thể gặp các triệu chứng (làm tăng tác dụng làm giảm huyết áp, nhịp tim chậm v.v.) do tăng nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng, làm điện tâm đồ khi cần. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngưng diltiazem hydrochloride.	Các thuốc này ức chế enzyme gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của diltiazem hydrochloride, hậu quả là làm tăng nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu.
Thuốc ức chế HIV protease (ritonavir, saquinavir mesylate v.v.)		



Table with 3 columns: Tên thuốc (Drug name), Tác dụng/Chỉ định (Indication), and Lưu ý (Notes). Rows include Rilampicin, Thuốc mê (Anesthetics), and Thuốc giãn cơ (Muscle relaxants).

4. Phản ứng có hại: Phản ứng có hại do Herbesser R gặp ở 74 trong số 3.577 bệnh nhân (tỷ lệ 2,1%). Những phản ứng hay gặp nhất là ở hệ tim mạch: 0,7% (nhịp tim chậm 0,2%, block nhĩ - thất 0,1%, ngưng đo mặt 0,1%, v.v.), hệ tiêu hóa 0,6% (áo bón 0,2%, nôn 0,2%, rối loạn dạ dày 0,1%, v.v.), đau đầu 0,4%, quá mẫn cảm 0,3%, v.v.

- (1) Phản ứng có hại cho hệ tim mạch (nhịp tim chậm): Cần theo dõi người bệnh. Nếu có bất thường, cần ngưng thuốc và tìm các biện pháp điều trị thích hợp. (2) Các phản ứng có hại khác: 1) Block nhĩ - thất hoàn toàn, nhịp tim chậm nghiêm trọng... 2) Có thể suy tim sung huyết... 3) Hệ thống niêm mạc - da - mắt (hội chứng Stevens - Johnson)...

Table with 4 columns: Tên sử dụng (Drug name), Tác dụng/Chỉ định (Indication), 5% > phản ứng có hại (Adverse effects), and Phản ứng có hại < 0,1% (Adverse effects < 0.1%). Rows include Tim mạch, Thần kinh - tâm thần, Gan, Tiêu hóa, Máu, and Phân ứng có hại khác.

5. Với người cao tuổi: Hệ huyết áp ngoại vi là tác dụng không mong muốn với người cao tuổi vì vậy sử dụng thuốc này cần rất thận trọng...

- 6. Sử dụng khi mang thai, trở dạ hoặc thời kỳ cho con bú: \* Dùng thuốc cần phải thận trọng. \* Không nên dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú. 7. Tác dụng phụ: Chưa xác định độ an toàn của Herbesser R ở trẻ em.

- 8. Quá liều: Triệu chứng: Nhịp tim chậm, block hoàn toàn nhĩ - thất, bệnh tim, hạ huyết áp v.v. Điều trị: Tẩy ruột bằng hợp đồng dạ dày, uống thuốc nhuận tràng, dùng atropin sulfat, isoproterenol v.v. 9. Thận trọng về phản ứng thuốc: \* Thận trọng về phản ứng thuốc: \* Thận trọng về phản ứng thuốc: \* Thận trọng về phản ứng thuốc.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC: 1. Nồng độ trong máu: Người lớn khỏe mạnh uống một lần một viên HERBESSER R 100 mg, thì nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 14 giờ sau khi uống.



2. Chuyển hóa: Người lớn khỏe mạnh uống dilazem hydrochloride, thuốc sẽ chuyển hóa chủ yếu qua các phản ứng oxy hóa mà amin, oxy hoá methyl, methyl acetyl và các phản ứng liên hợp.

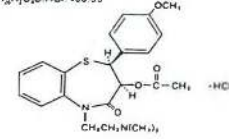
NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG: Hiệu quả làm sáng: Lợi ích của Herbesser R để điều trị tăng huyết áp vô căn, đau thắt ngực ổn định đã được chứng minh bằng các thử nghiệm lâm sàng bao gồm cả so sánh mù kép sử dụng HERBESSER và nền làm thuốc kiểm tra.

Table with 4 columns: Chẩn đoán (Diagnosis), Tỷ lệ hiệu quả (Efficacy rate), Bệnh nhân (Patients), and Số có hiệu quả (Number of effective cases). Rows include Tăng huyết áp vô căn, Đau thắt ngực, and others.

ĐƯỢC LÝ HỌC: Lợi ích điều trị với dilazem hydrochloride, như cải thiện sự thiếu máu cục bộ cơ tim và làm giảm huyết áp có thể liên quan tới khả năng làm giảm mức độ ức chế vận động của ion calci vào các tế bào cơ trơn của mạch vành và của các mạch máu ngoại biên.

- 1. Tác động lên sự thiếu máu cục bộ cơ tim: (1) Cải thiện sự cân bằng giữa cung và cầu oxygen cơ tim. (2) Dilazem hydrochloride làm tăng lượng máu ở mạch vành vào các vùng thiếu máu cục bộ... 2. Tác dụng bảo vệ cơ tim: Dilazem hydrochloride giữ vững chức năng tim và sự chuyển hóa năng lượng cơ tim... 3. Tác dụng trên huyết áp: Dilazem hydrochloride làm giảm dần dần sự tăng huyết áp...

LY HOÁ TÍNH: Tên thông thường: Dilazem hydrochloride (JAN), Dilazem (INN). Tên hóa học: (2S,3S)-3-acetoxy-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-dimethylaminoethyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one monohydrochloride.



MÔ TẢ: Tinh thể hoặc bột trắng, không mùi. \* Hòa tan trong acetonitril, dễ tan trong nước, methanol và chloroform, tan ít trong acetonitril, acetic anhydride, ethanol (90%), ether. \* Điểm nóng chảy: 197 - 120 (sau khi sấy khô ở 0,2% nước, 20 min, 100 mm).

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÃI XE VÀ VĂN HÀNH MÁY MÓC: Do tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc có thể gây chóng mặt hoặc chóng vàng, người bệnh cần thận trọng khi tham gia các hoạt động có rủi ro khi đòi hỏi sự tinh tế, như lái xe, làm việc trên cao hoặc vận hành máy móc v.v..

ĐÓNG GÓI: HERBESSER 100mg Hộp 10 vỉ vỉan nang (10 vỉan nang x 10 vỉ) trong PTP. HERBESSER 200mg Hộp 10 vỉ vỉan nang (10 vỉan nang x 10 vỉ) trong PTP. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, THỜI HẠN SỬ DỤNG, TIÊU CHUẨN: \* Điều kiện: 10 vỉ vỉan nang ở nhiệt độ bảo 30°C. \* Thời hạn sử dụng: 36 tháng. \* Tiêu chuẩn: của nhà sản xuất.

ĐỌC KỸ TO HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG. NẾU CẦN TIÊM THÔNG TIN, Xin liên hệ 9 KIẾN BÁC SĨ, HAY THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN. GẤP PHẢI KHẨU SỬ DỤNG THUỐC.

Tài liệu tham khảo: 1) T. Kameura et al.: J Clin Ther & Med 12 1795 (1986); 2) G. Sugiyama et al.: J Pharmacol Ther 11 229 (1980); 3) K. Arakawa et al.: J Clin Ther & Med 5 (Suppl 2), 171 (1989); 4) H. Nakai et al.: J Clin Ther. 8. Med 5 2401 (1988); 5) T. Kanazawa et al.: Cardioangiolog 26 327 (1985); 6) M. Sato et al.: Arzneimittelforschung 21 1338 (1971); 7) S. Imai et al.: Jpn Heart J 18 92 (1977); 8) T. Nagao et al.: Jpn J Pharmacol 25 281 (1975); 9) M. Nakamura et al.: Chem 78 205 (1980); 10) H. Taira et al.: Circ Res 52 (Suppl 1), 40 (1983); 11) H. Yasue et al.: J Clin Sci 21 597 (1985); 12) T. Nagao et al.: Folia Pharmacol Japon 77 195 (1981); 13) A. Zemanis et al.: J Mol Cell Cardiol 14 53 (1982); 14) M. Sato et al.: Folia Pharmacol Japon 75 99 (1979); 15) I. Yamaguchi et al.: Folia Pharmacol Japon 75 191 (1979); 16) K. Aoki et al.: Eur J Clin Pharmacol 25 475 (1983); 17) T. Yamakado et al.: Am J Cardiol 52 1023 (1983); 18) S. Muraia et al.: Jpn J Pharmacol 32 1033 (1982); 19) I. Yamaguchi et al.: Jpn J Pharmacol 24 511 (1976); 20) Y. Kuriyama et al.: J Jpn Coll Anqiol 27 89 (1987); 21) J. Choki et al.: J Jpn Coll Anqiol 26 129 (1986); 22) H. Narita et al.: Folia Pharmacol Japon 86 165 (1985); 23) M. Nakaya et al.: Folia Pharmacol Japon 76 60 (1980); 24) C. Kawai et al.: Circulation 63 1035 (1981).

Nhà sản xuất: MITSUBISHI TANABE PHARMA FACTORY LTD. 7473-2, Coaza Onoda, Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0051, Japan. Đồng gởi và xuất xưởng: PT. TANABE INDONESIA. Jl. Rumah Sakti No. 104, Ujungberung, Bandung 40812, Indonesia.

Handwritten signature and official stamps. One stamp reads 'VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP. HỒ CHÍ MINH' and another 'VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP. HỒ CHÍ MINH'. The name 'Võ Thị Hằng, Pharm Regulatory Affairs Manager' is printed below the stamps.