

R_x

KAFEDIPIN

(Lercanidipine hydrochloride 10mg)

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

“Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ”

1. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Lercanidipine hydrochloride 10mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose M101, Sodium starch glycolate, Povidon K30, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methylcellulose 2910, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titanium dioxide, Màu vàng oxyd sắt.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến vừa ở người lớn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

- **Cách dùng:** Dùng đường uống. Tốt nhất nên uống thuốc trước bữa sáng ít nhất 15 phút. Không nên dùng chung với nước ép bưởi chùm (grapefruit juice). Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

- **Liều dùng:**

Liều khuyến cáo: 10mg x 1 lần/ngày trước bữa ăn ít nhất 15 phút, liều có thể tăng 20mg tùy thuộc vào đáp ứng của từng bệnh nhân.

Nên chuẩn độ liều dùng từ từ, vì tác dụng hạ huyết áp có thể đạt hiệu quả tối đa sau 2 tuần. Ở một số bệnh nhân, nếu không kiểm soát huyết áp đầy đủ bằng thuốc hạ huyết áp đơn lẻ, có thể phối hợp lercanidipin với một thuốc chẹn beta (atenolol), thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid) hoặc một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (captopril hay enalapril).

Vì đường cong liều dùng – đáp ứng là đường dốc, đạt sự ổn định ở mức liều từ 20 – 30mg, nên không chắc rằng sẽ cải thiện hiệu quả của thuốc ở liều cao hơn, trong khi đó tác dụng không mong muốn có thể tăng.

Người cao tuổi: mặc dù được động học và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không cần chỉnh liều, tuy nhiên nên đặc biệt thận trọng khi bắt đầu điều trị ở người cao tuổi.

Trẻ em: hiệu quả và an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận: thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận từ nhẹ đến vừa. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều thông thường, nhưng nên thận trọng khi tăng liều lên đến 20mg/ngày. Tác dụng hạ huyết áp có thể tăng ở bệnh nhân suy gan, vì vậy cần cân nhắc điều chỉnh liều dùng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với lercanidipin hay 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 hay nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 1 tháng).
Suy gan nặng.
Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút) bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.
Dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4, cyclosporin, nước ép bưởi chùm.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên thận trọng khi dùng lecardinipin ở bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang (không có máy tạo nhịp) hay bệnh nhân suy giảm chức năng thất trái.
Bệnh nhồi máu cơ tim: một vài thuốc dihydropyridin tác dụng ngắn có liên quan đến việc tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim. Mặc dù lercanidipin tác dụng kéo dài, nhưng vẫn nên thận trọng khi dùng thuốc cho những đối tượng này.
Một vài dihydropyridin có thể hiếm khi gây đau vùng trước ngực hay đau thắt ngực. Rất hiếm bệnh nhân có tiền sử đau thắt ngực bị tăng tần số, thời gian hoặc độ nặng của cơn đau. Một vài trường hợp có liên quan đến nhồi máu cơ tim.
Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận: thận trọng đặc biệt khi điều trị cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Mặc dù liều thông thường khuyến cáo là 10mg/ngày có thể dung nạp, cần thận trọng khi tăng liều đến 20mg/ngày.
Chống chỉ định dùng lercanidipin ở bệnh nhân suy gan nặng hay suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút), bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.
Alcohol: nên tránh sử dụng alcohol khi dùng lercanidipin vì có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của trị tăng huyết áp
Các chất cảm ứng CYP3A4 như thuốc chống co giật (như phenytoin, carbamazepin) và rifampicin có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của lercanidipin và do đó có thể làm giảm hiệu quả lercanidipin.
Trẻ em: độ an toàn và hiệu quả của lercanidipin chưa được chứng minh ở trẻ em.
*** Cảnh báo tá dược:** Thuốc có chứa tá dược lactose monohydrate, bệnh nhân bị mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai: Không có dữ liệu về việc sử dụng lercanidipin ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không thấy có nguy cơ gây quái thai, nhưng quan sát thấy ở những thuốc nhóm dihydropyridin khác. Không khuyến cáo dùng lercanidipin trong khi mang thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai.
Phụ nữ cho con bú: Không biết liệu lercanidipin và chất chuyển hóa có thải trừ qua sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Không nên sử dụng lecardinipin khi đang cho con bú.
Khả năng sinh sản: Không có dữ liệu lâm sàng thích hợp. Những thay đổi sinh hóa có thể đảo ngược ở đầu của tinh trùng có thể làm suy giảm khả năng sinh sản đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci. Trong trường hợp lặp lại thụ tinh trong ống

nghiệm không thành công và khi không thể tìm thấy lời giải thích khác, có thể xem xét khả năng chẹn kênh calci là nguyên nhân.

8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc

Chống chỉ định dùng đồng thời:

Chất ức chế CYP 3A4: Lercanidipin được chuyển hóa bởi enzym CYP 3A4 và do đó các chất ức chế CYP3A4 khi dùng đồng thời có thể tương tác với quá trình chuyển hóa và thải trừ của lercanidipin. Một nghiên cứu về tương tác với một chất ức chế mạnh CYP 3A4, ketoconazol, cho thấy có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của lercanidipin. Nên tránh dùng đồng thời lercanidipin với các chất ức chế CYP 3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycin, troleandomycin, clarithromycin).

Cyclosporin: khi dùng đồng thời làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả lercanidipin và cyclosporin. Do đó, không nên dùng đồng thời hai thuốc này.

Nước ép bưởi chùm: như các thuốc dihydropyridin khác, lercanidipin rất nhạy cảm với sự ức chế chuyển hóa do nước ép bưởi chùm, làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Do đó, không nên uống nước ép bưởi chùm khi đang dùng thuốc.

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

Chất cảm ứng CYP 3A4: nên thận trọng khi dùng đồng thời lercanidipin với chất cảm ứng CYP 3A4 như thuốc chống co giật (như phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) và rifampicin vì có thể làm giảm hiệu quả hạ huyết áp và nên theo dõi huyết áp thường xuyên hơn.

Alcohol: nên tránh dùng đồng thời với alcohol vì có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của thuốc hạ huyết áp.

Thận trọng bao gồm điều chỉnh liều:

Cơ chất của CYP3A4: thận trọng khi dùng đồng thời lercanidipin với các cơ chất khác của CYP3A4 như terfenadine, astemizole, các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (amidarone, quinidine, sotalol)

Midazolam: Khi dùng đồng thời lercanidipin liều 20mg với midazolam ở người tình nguyện cao tuổi, sự hấp thu lercanidipin tăng (khoảng 40%) và tốc độ hấp thu giảm (t_{max} bị chậm từ 1,75 – 3 giờ). Nồng độ midazolam không thay đổi.

Digoxin: dùng đồng thời 20mg lercanidipin ở bệnh nhân mãn tính điều trị với β -methyldigoxin cho thấy không có bằng chứng về tương tác dược động học. Tuy nhiên, quan sát thấy C_{max} tăng 33%, trong khi AUC và độ thanh thải qua thận không thay đổi đáng kể. Bệnh nhân điều trị đồng thời với digoxin nên được giám sát chặt chẽ lâm sàng và các dấu hiệu độc tính của digoxin.

Metoprolol: khi dùng đồng thời lercanidipin với metoprolol, một thuốc chẹn beta thải trừ chủ yếu qua gan, sinh khả dụng của metoprolol không thay đổi trong khi lercanidipin giảm 50%. Tương tác này có thể xảy ra với các thuốc khác cùng nhóm. Do đó, lercanidipin có thể an toàn khi dùng đồng thời với thuốc chẹn β -adrenoceptor, nhưng có thể cần phải điều chỉnh liều.

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác:

Fluoxetine: một nghiên cứu tương tác với fluoxetine (một chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4) ở người tình nguyện có độ tuổi từ 65 ± 7 năm cho thấy không có thay đổi đáng kể về dược động học của lercanidipin.

Cimetidine: dùng đồng thời với liều 800mg cimetidine/ngày không làm thay đổi đáng kể nồng độ trong huyết tương của lercanidipin, nhưng nên thận trọng khi dùng liều cao vì sinh khả dụng và tác dụng hạ huyết áp của lercanidipin có thể tăng.

Simvastatin: khi dùng một liều 20mg lercanidipin đồng thời với 40mg simvastatin, AUC của lercanidipin không thay đổi đáng kể, trong khi AUC của simvastatin tăng 56% và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là β -hydroxyacid là 28%. Không chắc những nguyên nhân như vậy có liên quan đến lâm sàng hay không. Không có tương tác khi lercanidipin được dùng và buổi sáng và simvastatin được dùng vào buổi chiều.

Thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển ACE: lercanidipin sử dụng an toàn khi dùng đồng thời với các thuốc này.

Các thuốc khác ảnh hưởng đến huyết áp: Như tất cả các thuốc trị tăng huyết áp, tăng tác dụng hạ huyết áp đã được quan sát khi dùng đồng thời lercanidipin với các thuốc khác ảnh hưởng đến huyết áp, như thuốc chẹn alpha để điều trị triệu chứng đường tiết niệu, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc an thần. Ngược lại, giảm tác dụng hạ huyết áp đã được quan sát khi dùng đồng thời với corticosteroids.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tần suất được phân loại như sau: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$) và *không rõ tần suất* (không ước tính được tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Quá mẫn cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Chóng mặt
	Hiếm gặp	Ngất, buồn ngủ
Rối loạn tim	Thường gặp	Tăng nhịp tim, đánh trống ngực
	Hiếm gặp	Đau thắt ngực
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Đỏ bừng
	Ít gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Ít gặp	Khó tiêu, buồn nôn, đau bụng trên
	Hiếm gặp	Nôn mửa, tiêu chảy
	Không rõ	Phì đại nướu
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Ngứa, ban da
	Hiếm gặp	Mày đay
	Không rõ	Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Đau cơ
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Ít gặp	Tiểu nhiều
	Hiếm gặp	Tiểu rất
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Phù ngoại biên
	Ít gặp	Suy nhược, mệt mỏi

	Hiếm gặp	Đau ngực
--	----------	----------

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Như các thuốc nhóm dihydropyridin khác, quá liều lercanidipin có thể dẫn đến dẫn mạch ngoại biên quá mức kèm theo dấu hiệu hạ huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ. Tuy nhiên, ở liều rất cao, có thể gây mất chọn lọc ngoại biên, gây nhịp tim chậm và hiệu ứng co cơ âm tính. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất liên quan đến quá liều bao gồm hạ huyết áp, chóng mặt, đau đầu và đánh trống ngực.

Xử trí: Tụt huyết áp có ý nghĩa lâm sàng đáng kể đòi hỏi cần hỗ trợ tim mạch bao gồm thường xuyên theo dõi chức năng tim mạch và hô hấp, kê cao chân và chú ý thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Vì lercanidipin có tác dụng dược lý kéo dài, cần thiết phải giám sát tình trạng tim mạch của bệnh nhân trong ít nhất 24 giờ. Vì lercanidipin liên kết với protein huyết tương cao, thẩm phân máu hầu như không có hiệu quả.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

a. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci có chọn lọc, tác dụng chủ yếu lên mạch máu – Dẫn xuất dihydropyridin. Mã ATC: C08CA13.

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

Tác dụng dược lực học: mặc dù thời gian bán thải dược động học trong huyết tương ngắn, lercanidipin có tác dụng hạ huyết 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 sự co bóp cơ tim. Vì tác động giãn mạch của lercanidipin khởi phát từ từ, hạ huyết áp cấp tính kèm theo nhịp tim nhanh phản xạ hiếm khi quan sát thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp

b. 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 $3.3 \pm 2.09\text{ng/ml}$ và $7.66 \pm 5.9\text{ng/ml}$, 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.

2765-
TY
HÀN
PHẨM
H HÒA
- T. KHẨN

Chuyển hóa: 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.

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.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính: Khi uống, hàm lượng lercanidipin trong huyết tương không tỷ lệ thuận trực tiếp với liều lượng (động học không tuyến tính). Sau khi uống 10, 20 hoặc 40mg, 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.

Dược động học trên 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.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 20 viên, Hộp 5 vỉ x 20 viên, Hộp 10 vỉ x 20 viên, Hộp 1 vỉ x 30 viên, Hộp 2 vỉ x 30 viên, Hộp 10 vỉ x 30 viên.

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

15. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).

17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA

Địa chỉ: Đường 2/4, Khóm Đông Bắc, Phường Vĩnh Hòa, Thành phố Nha Trang, Tỉnh Khánh Hòa, Việt Nam.

Nha Trang, ngày 24 tháng 04 năm 2024
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA

TỔNG GIÁM ĐỐC

DS. Lê Nhuận