

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LNC 5 TABLET

(Viên nén bao phim cilnidipin 5 mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Cilnidipin 5 mg.

Thành phần tá dược: Lactose, maize starch, sodium starch glycolate, povidone, colloidal silicon dioxide (Aerosil 200), magnesium stearate, opadry II 85G54101 (Pink), opadry II 85G68918 (White).

Opadry II 85G54101 (Pink): Polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, macrogol, lecithin (soya), FD&C Red #40, FD&C Blue #2.

Opadry II 85G68918 (White): Lecithin, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, hai mặt lõm và trơn.

3. Chỉ định

LNC 5 TABLET được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Thông thường, đối với người trưởng thành dùng 5 - 10 mg cilnidipin đường uống, 1 lần/ngày sau bữa ăn sáng. Liều dùng có thể được điều chỉnh theo tuổi và triệu chứng của bệnh nhân. Có thể tăng liều đến 20 mg, 1 lần/ngày, nếu chưa có đáp ứng đầy đủ. Đối với người trưởng thành bị tăng huyết áp nặng, nên dùng cilnidipin 10 – 20 mg, 1 lần/ngày đường uống sau bữa ăn sáng.

Cách dùng

Dùng đường uống.

5. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai (xem mục **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Cần thận trọng (cần thận trọng khi dùng cilnidipin ở những bệnh nhân sau đây)

- Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng (nồng độ trong huyết tương có thể tăng lên)
- Bệnh nhân có tiền sử tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với thuốc đối kháng calci.
- Bệnh nhân cao tuổi (xem mục **Sử dụng ở người cao tuổi**).

Thận trọng quan trọng

Vì đã có báo cáo là ngừng đột ngột thuốc đối kháng calci làm nặng thêm một số triệu chứng,

do đó nếu cần ngừng cilnidipin, phải giảm liều dần dưới sự theo dõi chặt chẽ. Nếu ngừng cilnidipin từ liều 5 mg/ngày nên tiến hành các biện pháp thích hợp như thay thế bằng các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Phải hướng dẫn bệnh nhân không ngừng thuốc này mà không có sự hướng dẫn của bác sĩ.

Sử dụng ở người cao tuổi

Cilnidipin cần được sử dụng cẩn thận dưới sự theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân và tiến hành các biện pháp như khởi đầu với một liều thấp hơn (ví dụ 5 mg).

Việc sử dụng ở người cao tuổi thường được thừa nhận là nên tránh tác dụng hạ huyết áp quá mức ở người cao tuổi.

Vì vậy, đã quan sát thấy các tác dụng không mong muốn (kể cả các bất thường về kết quả xét nghiệm) ở người cao tuổi từ 65 tuổi trở lên ở 152 trong số 2.863 bệnh nhân trong các nghiên cứu vào thời điểm thuốc được duyệt và trong các nghiên cứu sau khi lưu hành (vào cuối giai đoạn tái kiểm tra).

Sử dụng ở trẻ em

Chưa xác định được mức độ an toàn của cilnidipin ở trẻ em (chưa có kinh nghiệm lâm sàng).

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không được dùng cilnidipin cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ có khả năng đang mang thai. Đã có báo cáo là cilnidipin kéo dài thời kỳ thai nghén và thời gian sinh đẻ ở động vật thí nghiệm (trên chuột cống).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Nên tránh dùng cilnidipin cho phụ nữ đang cho con bú. Tuy nhiên, nếu bắt buộc phải dùng thuốc, cần hướng dẫn bệnh nhân ngừng cho con bú. Đã có các báo cáo là thuốc đi vào sữa mẹ ở động vật thí nghiệm (trên chuột cống).

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

Các triệu chứng như chóng mặt có thể xảy ra do tác dụng hạ huyết áp của thuốc. Cần phải có cảnh báo ngăn chặn việc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm cần sự tỉnh táo như làm việc trên cao, lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Cilnidipin chủ yếu được chuyển hóa bởi enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 và một phần bởi CYP2C19.

Thận trọng khi dùng đồng thời (cần thận trọng khi dùng đồng thời cilnidipin với các thuốc sau đây

Tên thuốc	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và các yếu tố nguy cơ
Các thuốc chống tăng huyết áp khác	Huyết áp có thể hạ quá mức.	Bao gồm khả năng có tác dụng cộng thêm hoặc hiệp đồng.
Digoxin	Đã có báo cáo là một số thuốc đối kháng calci (ví dụ nifedipin) làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Nếu quan sát thấy bất kỳ dấu hiệu/triệu	Cơ chế chưa hoàn toàn sáng tỏ, nhưng được cho là trong phạm vi giảm thanh thải thận và ngoài thận.

	chứng độc tính nào có thể quy cho digoxin (ví dụ buồn nôn, nôn, nhức đầu, thị lực bất thường, loạn nhịp), phải tiến hành các biện pháp thích hợp như điều chỉnh liều digoxin hoặc ngưng dùng cilnidipin, tùy theo tình trạng của bệnh nhân.	
Cimetidin	Đã có báo cáo là các tác dụng của một số thuốc đối kháng calci khác (ví dụ nifedipin) tăng lên.	Cimetidin được cho là làm giảm lưu lượng máu qua gan với hậu quả là ngăn chặn sự chuyển hóa của thuốc đối kháng calci do enzym ở microsom gan, đồng thời cimetidin làm giảm lượng acid dạ dày, vì vậy làm tăng sự hấp thu các thuốc đối kháng calci.
Rifampicin	Đã có báo cáo là tác dụng của thuốc đối kháng calci khác (ví dụ nifedipin) bị giảm.	Các enzym chuyển hóa thuốc ở gan (cytochrom P-450) được cho là cảm ứng bởi rifampicin, thúc đẩy sự chuyển hóa các thuốc đối kháng calci, vì vậy làm tăng thanh thải các thuốc này.
Nhóm azol kháng nấm: itraconazol, miconazol, v.v...	Nồng độ cilnidipin trong máu có thể tăng lên.	Nhóm azol kháng nấm được cho là ức chế CYP3A4, một enzym chuyển hóa thuốc đối với cilnidipin.
Nước bưởi chùm	Đã có chứng minh là nồng độ cilnidipin trong huyết tương tăng lên.	Chi tiết về cơ chế cơ bản vẫn cần được làm sáng tỏ, nhưng một số thành phần trong nước bưởi chùm có thể ức chế CYP3A4, là enzym chuyển hóa thuốc đối với cilnidipin.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Đã quan sát thấy các tác dụng không mong muốn, kể cả các bất thường về kết quả xét nghiệm ở 414 bệnh nhân (6,95%) trong số 5.958 bệnh nhân trong các nghiên cứu vào thời điểm thuốc được duyệt và trong các nghiên cứu sau khi lưu hành (vào cuối giai đoạn tái kiểm tra).

Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng

Rối loạn chức năng gan và vàng da

(Không rõ tần suất): Rối loạn chức năng gan và vàng da đi kèm với tăng AST (GOT), ALT (GPT) và γ -GTP có thể xảy ra.

Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ, nếu quan sát thấy bất kỳ bất thường nào thì cần tiến hành các biện pháp thích hợp như ngừng dùng cilnidipin.

Giảm tiểu cầu

(Tần suất < 0,1%): Vì giảm tiểu cầu có thể xảy ra, cần phải theo dõi chặt chẽ, nếu quan sát

thấy bất kỳ bất thường nào thì cần tiến hành các biện pháp thích hợp như ngừng dùng cilnidipin.

Các tác dụng không mong muốn khác

Nếu xảy ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào sau đây thì cần tiến hành các biện pháp thích hợp tùy theo triệu chứng.

	0,1 - < 0,5%	< 0,1%	Không rõ tần suất
Gan ^{Lưu ý 1}	Tăng AST (GOT), ALT (GPT), LDH, v.v...	Tăng ALP.	
Thận	Tăng creatinin hoặc nitơ urê, protein niệu dương tính.	Có cặn lắng trong nước tiểu.	
Tâm thần kinh	Nhức đầu, nhức đầu âm ỉ, chóng mặt, chóng mặt khi đứng lên, cứng cơ vai.	Buồn ngủ, mất ngủ, run ngón tay, hay quên.	Tê.
Tim mạch	Đỏ bừng mặt, đánh trống ngực, cảm giác nóng, điện tâm đồ bất thường (ST hạ, sóng T đảo ngược), huyết áp giảm.	Đau ngực, tỷ lệ tim-ngực tăng, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, cảm giác lạnh.	Ngoại tâm thu.
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, đau bụng.	Táo bón, chướng bụng, khát, phi đại lợi, ợ nóng, tiêu chảy.	
Quá mẫn ^{Lưu ý 2}	Nổi ban.	Đỏ, ngứa.	Nhạy cảm với ánh sáng.
Huyết học	Tăng hoặc giảm bạch cầu (WBC), bạch cầu trung tính và hemoglobin.	Tăng hoặc giảm hồng cầu (RBC), hematocrit, bạch cầu ưa eosin và tế bào lympho.	
Tác dụng không mong muốn khác	Phù (mặt, chi dưới, v.v...), khó chịu toàn thân, tiểu dắt, tăng cholesterol huyết thanh, tăng hoặc giảm CK (CPK), acid uric, kali và phospho huyết thanh.	Cảm giác yếu, co cứng cơ sinh đôi cẳng chân, khô quanh mắt, sung huyết mắt và cảm giác kích ứng, rối loạn vị giác, đường niệu dương tính, tăng hoặc giảm đường huyết lúc đói, protein toàn thân, calci và CRP huyết thanh, ho.	

Lưu ý 1: Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về các triệu chứng này, nếu thấy bất kỳ bất thường nào thì phải ngừng dùng cilnidipin.

Lưu ý 2: Nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào như vậy, phải ngừng dùng cilnidipin.

11. Quá liều và cách xử trí

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

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci có chọn lọc, tác dụng chủ yếu trên mạch máu.

Mã ATC: C08CA14.

Tác dụng chống tăng huyết áp

Trong nhiều mô hình khác nhau về tăng huyết áp trên động vật (chuột cống tăng huyết áp tự phát, chuột cống và chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, chuột cống tăng huyết áp do muối DOCA và chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy), một liều đơn cilnidipin dùng đường uống cho thấy tác dụng hạ huyết áp từ từ và kéo dài phụ thuộc liều ở liều 1 mg/kg hoặc cao hơn. Ngược lại, thuốc cho thấy tác dụng hạ huyết áp yếu ở chuột cống có huyết áp bình thường. Thời gian tác dụng không kéo dài khi dùng một liều cao quá mức. Ở chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, cilnidipin cho thấy tác dụng cộng thêm khi được dùng đồng thời với một thuốc chẹn β hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy và ở chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, các liều cilnidipin lặp lại dùng đường uống có tác dụng làm hạ huyết áp ổn định mà không cho thấy sự giảm dần. Ngừng dùng cilnidipin không gây hồi ứng về huyết áp.

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tinh táo và không bị kiềm chế, cilnidipin không làm tăng nhịp tim trong khi hạ huyết áp. Cilnidipin không làm tăng nồng độ noradrenalin huyết tương trong khi hạ huyết áp, cũng không làm giảm đáng kể nồng độ này như đã gây ra do thuốc phong bế adrenergic (guanethidin sulfat). Cilnidipin không gây hạ huyết áp tự thể đứng, mặc dù thuốc phong bế hạch (pentolinum) đã gây ra trong nghiệm pháp bàn nghiêng (tilt test) sử dụng thỏ.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, một liều đơn cilnidipin 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 phổ năng lượng của các khoảng R-R trong điện tâm đồ 24 giờ đã phát hiện là cilnidipin không làm tăng hoạt tính giao cảm hoặc nhịp tim ở dạng đáp ứng phản xạ đối với sự giảm huyết áp.

Tác dụng ức chế trên đáp ứng tăng huyết áp gây ra do stress

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tinh táo và không bị kiềm chế, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp và nồng độ norepinephrin trong huyết tương gây ra do stress lạnh. Cilnidipin còn ức chế sự tăng huyết áp gây ra do stress phản lực không khí (stress tinh thần) ở chuột cống.

Ở những người nam tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh có huyết áp tăng 20% hoặc cao hơn trong thử nghiệm stress lạnh, cilnidipin đã ức chế sự tăng huyết áp gây ra do stress lạnh.

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

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát được chọn tủy sống, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp gây ra do kích thích giao cảm bằng điện.

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

Tác dụng trên tuần hoàn não

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát, cilnidipin không làm giảm lưu lượng máu não ngay cả khi dùng liều làm giảm huyết áp 30 – 40% ở chuột cống. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não vẫn được duy trì thỏa đáng trong khi huyết áp giảm xuống.



Ở bệnh nhân tăng huyết áp bị làm phức tạp thêm do bệnh mạch máu não, lưu lượng máu não vẫn được duy trì trong khi huyết áp được giảm xuống.

Tác dụng trên chức năng tim

Ở chó cilnidipin làm giảm nhịp tim và co cơ tim ở các liều cao hơn liều gây tăng lưu lượng máu động mạch.

Ở chó được gây mê mở ngực, cilnidipin làm giảm sự tiêu thụ oxy của cơ tim ở liều gây hạ huyết áp. Tại thời điểm này, cilnidipin không gây nhịp tim nhanh, cũng không ảnh hưởng đến sự co bóp của tim.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin không ảnh hưởng đến nhịp tim trong khi huyết áp giảm và ở những bệnh nhân có tỷ lệ tim-ngực (CTR) bất thường, cilnidipin làm cải thiện tỷ lệ tim-ngực.

Tác dụng trên chức năng thận

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát được gây mê, cilnidipin làm tăng thể tích nước tiểu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc của cầu thận ở liều gây hạ huyết áp. Cilnidipin cũng làm tăng thể tích nước tiểu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc của cầu thận khi chức năng thận bị giảm do endothelin.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin không làm ảnh hưởng đến chức năng thận trong khi huyết áp được giảm xuống.

Tác dụng trên rối loạn tim mạch liên quan với tăng huyết áp

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy, một liều đơn cilnidipin hàng ngày đã ngăn chặn sự xuất hiện đột quy và cải thiện tỷ lệ sống sót. Ngoài ra, cilnidipin còn làm giảm sự phì đại tim (trọng lượng tim tăng), dày thành thất trái, xơ hóa cơ tim và các tổn thương ở thận. Hơn nữa, cilnidipin còn làm giảm sự dày lớp giữa của thành động mạch và làm giảm hàm lượng calci trong động mạch chủ.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin làm giảm chỉ số xơ vữa động mạch và lipid peroxid trong huyết thanh.

Cơ chế tác dụng

Các dữ liệu trên thực nghiệm đã cho thấy cilnidipin gắn kết với các vị trí gắn dihydropyridin của kênh calci phụ thuộc điện thế loại L và ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua màng tế bào của cơ trơn mạch máu qua kênh này (*in vitro* trên thỏ).

Do đó, cơ trong mạch máu giãn ra, gây giãn mạch. Qua cơ chế này, cilnidipin được xem là có tác dụng làm hạ huyết áp.

Cilnidipin ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua kênh calci phụ thuộc điện thế loại N ở màng tế bào thần kinh giao cảm. Sự ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua kênh calci phụ thuộc điện thế loại N đã được quan sát thấy trong một phạm vi nồng độ thuốc tương tự như nồng độ ức chế kênh Ca^{2+} phụ thuộc điện thế loại L (*in vitro* trên chuộc cống).

Do đó, sự phóng thích norepinephrin từ đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm bị ức chế. Cilnidipin 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.

13. Đặc tính dược động học

Nồng độ thuốc trong huyết tương

Khi dùng một liều đơn cilnidipin 5 mg, 10 mg hoặc 20 mg đường uống cho 6 người nam tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) được ghi nhận 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 theo cách phụ thuộc liều dùng.

Khi dùng lặp lại một liều đơn cilnidipin 10 mg, 1 lần/ngày cho 6 người nam tình nguyện khỏe mạnh, các thông số dược động học của cilnidipin được biểu thị như dưới đây. Nồng độ trong huyết tương đạt được ở trạng thái ổn định từ ngày thứ 4 khi dùng thuốc và không có biểu hiện tích lũy thuốc.

Thông số Ngày dùng thuốc	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (giờ)	T _{1/2} (α) (giờ)	T _{1/2} (β) (giờ)	AUC _{0-∞} (ng.giờ/mL)
Ngày thứ nhất	9,5 ± 1,6	2,8 ± 1,0	1,0 ± 0,2	5,2 ± 2,0	51,4 ± 12,7
Ngày thứ 4	13,5 ± 5,0	3,7 ± 0,8	-	-	101,8 ± 29,0
Ngày thứ 7	16,5 ± 7,9	3,0 ± 1,3	1,1 ± 0,6	8,1 ± 2,7	95,5 ± 34,5

(Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn)

Dược động học của thuốc cũng đã được đánh giá ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận (creatinin huyết thanh: 1,5 – 3,1 mg/dL) sau khi dùng một liều đơn 10 mg đường uống ở bệnh nhân tăng huyết áp và không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về dữ liệu dược động học của thuốc so với dữ liệu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Chuyển hóa và thải trừ

Dựa vào các chất chuyển hóa đã được nhận dạng trong huyết tương và nước tiểu của những người tình nguyện nam khỏe mạnh, người ta cho rằng đường chuyển hóa chính của cilnidipin là sự khử methyl của nhóm methoxyethyl, tiếp theo bởi sự thủy phân ester cinnamyl và oxy hóa vòng dihydropyridin. CYP3A4 được cho là liên quan chủ yếu và CYP2C19 liên quan một phần vào sự khử methyl của nhóm methoxyethyl (*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).

Khi dùng lặp lại một liều đơn cilnidipin 10 mg, 1 lần/ngày đường uống trong 7 ngày cho những người nam tình nguyện khỏe mạnh, không có hợp chất cilnidipin dạng không đổi được thải trừ nhưng 5,2% liều dùng được đào thải trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa (việc sử dụng cilnidipin đã được duyệt là 1 lần/ngày dùng đường uống sau bữa ăn sáng).

Một thí nghiệm *in vitro* đã cho thấy cilnidipin gắn kết 99,3% với protein huyết thanh người.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ (nhôm/nhôm) x 10 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.

Square Road, Salgaria, Pabna-6600, Bangladesh.

