

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NILDACIL 10

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất:

Nicorandil 10 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể PH 102, lactose, natri croscarmellose, magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình tròn, màu trắng, có vạch bẻ ở giữa.

Vạch bẻ ở giữa viên để có thể chia thành các liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH:

Nicorandil được chỉ định ở người lớn để điều trị triệu chứng cho bệnh nhân đau thắt ngực ổn định, không được kiểm soát đầy đủ hoặc có chống chỉ định hoặc không dung nạp với các liệu pháp chống đau thắt ngực đầu tiên (như thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc đối kháng calci).

CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Liều thông thường là 10 mg đến 20 mg x 2 lần/ngày. Liều khởi đầu thường là 10 mg x 2 lần/ngày, tốt nhất vào buổi sáng và tối. Khuyến cáo điều chỉnh liều theo nhu cầu, đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân, có thể lên đến 40 mg x 2 lần/ngày nếu cần. Có thể dùng liều khởi đầu thấp hơn 5 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân dễ bị đau đầu.

Người cao tuổi:

Không có yêu cầu đặc biệt về liều cho bệnh nhân cao tuổi, tuy nhiên như với tất cả các thuốc, khuyến cáo dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh nhân suy gan và/ hoặc suy thận:

Không có yêu cầu đặc biệt về liều cho bệnh nhân suy gan và/ hoặc suy thận.

Trẻ em:

Thuốc không được khuyến cáo cho bệnh nhân nhi do độ an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập trên nhóm bệnh nhân này.

Cách dùng:

- Dùng đường uống. Uống thuốc với nước, vào buổi sáng và tối.
- Uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với nicorandil hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị sốc (bao gồm cả sốc tim), hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc rối loạn chức năng thất trái với áp lực đầy thất thấp hoặc mất bù tim.
- Sử dụng chất ức chế 5-phosphodiesterase vì có thể dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng.
- Sử dụng chất kích thích guanylat cyclase hòa tan như riociguat, vì có thể dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng.
- Giảm thể tích máu.
- Phù phổi cấp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:



Loét tiêu hóa:

Loét ở mắt:

Hạ huyết áp

Suy tim

Tăng kali huyết

Chống ẩm

Trẻ em

Thiếu hụt G6PD

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

Dữ liệu về việc sử dụng nicorandil ở phụ nữ có thai còn hạn chế hoặc không có. Các nghiên

cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng nicorandil trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nicorandil được bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Hiện chưa rõ liệu nicorandil có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không, do đó không khuyến cáo sử dụng nicorandil trong thời kỳ cho con bú.

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

Nicorandil có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Thật vậy, cũng như các thuốc giãn mạch khác, tác dụng hạ huyết áp cũng như chóng mặt và cảm giác yếu do nicorandil có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tác dụng này có thể tăng lên khi dùng cùng với rượu hoặc các thuốc có tác dụng hạ huyết áp khác (như thuốc giãn mạch, thuốc chống trầm cảm ba vòng). Do đó, khuyến cáo bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu các triệu chứng này xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Chống chỉ định sử dụng đồng thời nicorandil và các chất ức chế 5-phosphodiesterase như sildenafil, tadalafil, vardenafil do có thể dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng (tác dụng hiệp đồng).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với các chất kích thích guanylat cyclase hòa tan (như riociguat), do có thể dẫn đến hạ huyết áp nghiêm trọng.

Nicorandil liều điều trị có thể làm giảm huyết áp ở bệnh nhân huyết áp thấp.

Nếu nicorandil được sử dụng đồng thời với thuốc hạ huyết áp hoặc các thuốc có tác dụng hạ huyết áp khác (như thuốc giãn mạch, thuốc chống trầm cảm ba vòng, rượu), tác dụng hạ huyết áp có thể tăng lên.

Dapoxetin nên được kê đơn thận trọng ở bệnh nhân dùng nicorandil do khả năng giảm dung nạp thể đứng.

Thùng tiêu hóa khi dùng đồng thời nicorandil và corticosteroid đã được báo cáo. Cần thận trọng khi cân nhắc sử dụng đồng thời.

Bệnh nhân sử dụng đồng thời với NSAIDs bao gồm acid acetylsalicylic ở cả liều phòng ngừa bệnh tim mạch và chống viêm, tăng nguy cơ biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết tiêu hóa.

Thận trọng khi sử dụng nicorandil kết hợp với các thuốc làm tăng nồng độ kali khác.

Sự chuyển hóa của nicorandil không bị ảnh hưởng đáng kể bởi cimetidin (chất ức chế CYP), hoặc rifampicin (chất cảm ứng CYP3A4). Nicorandil không ảnh hưởng đến được lực học của acenocoumarol.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là nhức đầu, xảy ra ở hơn 30% bệnh nhân, đặc biệt trong những ngày đầu điều trị và là nguyên nhân của hầu hết các rút lui khỏi nghiên cứu.

Điều chỉnh liều tăng dần có thể làm giảm tần suất của những cơn đau đầu này.

Ngoài ra, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng gồm loét và các biến chứng đã được báo cáo

sau lưu hành nicorandil.

Bảng các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với nicorandil được tổng kết trong bảng sau theo phân loại hệ thống cơ quan (trong MedDRA) và theo tần suất. Tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000, < 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10000$); Không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					Tăng kali huyết	
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Chóng mặt				
Rối loạn mắt					Loét giác mạc, loét kết mạc, viêm kết mạc	Song thị
Rối loạn tim		Tăng nhịp tim				
Rối loạn mạch		Giãn mạch da với đỏ bừng	Hạ huyết áp			
Rối loạn tiêu hóa		Nôn, buồn nôn		Loét tiêu hóa (viêm miệng, loét áp tơ, loét miệng, loét lưỡi, loét ruột non, loét ruột già, loét hậu môn.		Xuất huyết tiêu hóa
Rối loạn gan mật					Rối loạn gan như viêm gan, ứ mật hoặc vàng da.	
Rối loạn da và mô dưới da				Phát ban, ngứa	Phù mạch, loét da và niêm mạc (chủ yếu là loét quanh hậu môn, loét	

					sinh dục và loét parastomal)	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				Đau cơ		
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ		Cảm giác yếu				



Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Loét tiêu hóa

Các biến chứng loét tiêu hóa như thủng, lỗ rò hoặc hình thành áp xe đôi khi dẫn đến xuất huyết tiêu hóa và sút cân đã được báo cáo.

Thông tin bổ sung

Ngoài ra, các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo với các tần suất khác nhau trong nghiên cứu IONA (tác động của nicorandil trong đau thắt ngực), trong đó nicorandil được sử dụng hàng đầu trong liệu pháp chuẩn ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định và có nguy cơ biến cố tim mạch cao.

	Thường gặp	Ít gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Chảy máu trực tràng	Loét miệng	Đau bụng
Rối loạn da và mô dưới da		Phù mạch	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ	

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Trong trường hợp quá liều cấp, các triệu chứng có thể là giãn mạch ngoại vi với hạ huyết áp và nhịp tim nhanh phản xạ.

Cách xử trí:

Theo dõi chức năng tim và các biện pháp hỗ trợ chung. Nếu cần thiết, tăng thể tích huyết tương bằng cách truyền dịch thích hợp. Trong trường hợp đe dọa tính mạng, phải cân nhắc sử dụng thuốc vận mạch.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc giãn mạch, chống đau thắt ngực.

Mã ATC: C01DX16

Cơ chế tác dụng

Nicorandil, một este nicotinamid, là một thuốc giãn mạch với cơ chế tác dụng kép, làm giãn cơ trơn mạch máu ở cả tĩnh mạch và động mạch.

Thuốc có tác dụng mở kênh kali. Sự hoạt hóa kênh kali này làm tăng phân cực màng tế bào mạch máu với tác dụng giãn cơ động mạch, do đó dẫn đến giãn động mạch và giảm hậu gánh. Ngoài ra, sự hoạt hóa kênh kali dẫn đến các tác dụng bảo vệ tim mạch bất chước điều kiện tiền thiếu máu cục bộ.

Do có nhóm nitrat, nicorandil cũng làm giãn cơ trơn mạch máu, đặc biệt trong hệ thống tĩnh mạch thông qua sự gia tăng guanosin monophosphat vòng nội bào (cGMP), dẫn đến giảm tiền gánh.

Tác dụng dược lực học

Nicorandil đã được chứng minh là có tác dụng trực tiếp lên động mạch vành, cả trên đoạn bình thường và đoạn hẹp mà không dẫn đến hiện tượng cướp máu. Hơn nữa, việc giảm áp lực cuối tâm trương và sức căng thành làm giảm thành phần ngoại mạch của sức cản mạch máu. Cuối cùng, dẫn đến cải thiện cân bằng oxy trong cơ tim và cải thiện lưu lượng máu trong các vùng sau hẹp của cơ tim.

Hơn nữa, nicorandil đã chứng minh hoạt tính co thắt trong cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* và đảo ngược sự co thắt mạch vành do methacholin hoặc noradrenalin.

Nicorandil không ảnh hưởng trực tiếp đến sự co bóp của cơ tim.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu IONA là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, được thực hiện trên 5126 bệnh nhân trên 45 tuổi bị đau thắt ngực ổn định mạn tính, được điều trị bằng các liệu pháp chống đau thắt ngực chuẩn và có nguy cơ cao gặp các biến cố tim mạch được xác định bởi: 1) nhồi máu cơ tim trước đó, hoặc 2) ghép cầu động mạch vành, hoặc 3) bệnh động mạch vành được xác nhận bằng chụp X-quang mạch máu, hoặc nghiệm pháp gắng sức tích cực trong hai năm trước, cùng với một trong những biểu hiện sau: phì đại thất trái trên ECG, phân suất tổng máu thất trái $\leq 45\%$, hoặc kích thước cuối tâm trương >55 mm, tuổi ≥ 65 , tiểu đường, tăng huyết áp, bệnh mạch máu ngoại vi hoặc bệnh mạch máu não. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu họ đang dùng sulphonylurê vì những bệnh nhân này có thể không có lợi (các sulphonylurê có khả năng đóng kênh kali và do đó có thể đối kháng với một số tác dụng của nicorandil). Nghiên cứu theo dõi để phân tích điểm cuối là từ 12 đến 36 tháng với trung bình là 1,6 năm.

Điểm cuối chính tổng hợp (bệnh mạch vành (CHD) tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong, hoặc nhập viện không có kế hoạch vì đau ngực do tim xảy ra ở 337 bệnh nhân (13,1%) điều trị bằng nicorandil 20 mg x 2 lần/ngày so với 389 bệnh nhân (15,5%) dùng giả dược (tỷ lệ nguy cơ 0,83; CI 95% 0,72 đến 0,97; $p = 0,014$).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của nicorandil tuyến tính trong khoảng từ 5 mg đến 40 mg.

Hấp thu:

Sau khi uống, nicorandil được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 75%. Chuyển hóa lần đầu qua gan không đáng kể. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau khi uống 30-60 phút. Nồng độ trong huyết tương (và diện tích dưới đường cong (AUC)) cho thấy tuyến tính với liều dùng.

Trạng thái ổn định nhanh chóng đạt được (trong vòng 4 đến 5 ngày) khi uống liều lặp lại (2 lần/ngày). Ở trạng thái ổn định, tỷ lệ tích lũy (dựa trên AUC) là khoảng 2 đối với viên nén 20 mg x 2 lần/ngày và 1,7 đối với viên nén 10 mg x 2 lần/ngày.

Phân bố:

Thuốc được phân bố khắp cơ thể, ổn định, không phụ thuộc vào liều trong khoảng điều trị. Thể tích phân bố của nicorandil sau khi tiêm tĩnh mạch là 1,04 L/kg. Nicorandil liên kết ít với protein huyết tương (khoảng 25%).

Chuyển hóa:

Nicorandil được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng cách khử nitrat thành các hợp chất không có hoạt tính trên tim mạch. Trong huyết tương, nicorandil dạng không đổi chiếm 45,5% AUC phóng xạ và chất chuyển hóa alcol N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamid chiếm 40,5%. Các chất chuyển hóa khác chiếm 20% AUC phóng xạ còn lại.

Nicorandil được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa do dưới 1% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu (0-48 giờ) dưới dạng không đổi. N-(2-hydroxyethyl)-nicotinamid là chất chuyển hóa nhiều nhất (khoảng 8,9% liều dùng trong vòng 48 giờ), tiếp theo là acid nicotinuric (5,7%), nicotinamid (1,34%), N-methyl-nicotinamid (0,61%) và acid nicotinic (0,40%). Các chất chuyển hóa này đại diện cho con đường chuyển hóa chính của nicorandil.

Thải trừ:

Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai giai đoạn:

- Giai đoạn thải trừ nhanh với thời gian bán thải khoảng 1 giờ, chiếm 96% lượng thuốc trong huyết tương.
- Giai đoạn thải trừ chậm xảy ra khoảng 12 giờ sau khi uống liều 20 mg x 2 lần/ngày. Sau khi truyền tĩnh mạch 4-5 mg (truyền 5 phút), độ thanh thải toàn thân khoảng 40-55 L/giờ.

Nicorandil và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua đường tiết niệu, thải trừ qua phân rất ít.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Không có điều chỉnh liên quan lâm sàng nào đối với hồ sơ dược động học nicorandil được chứng minh trên các đối tượng có nguy cơ như người cao tuổi, bệnh nhân gan và bệnh nhân suy thận mạn tính.

Tương tác dược động học:

Sự chuyển hóa của nicorandil dường như không bị thay đổi đáng kể bởi cimetidin hoặc rifampicin, lần lượt là chất ức chế và chất cảm ứng các men oxy hóa có chức năng hỗn hợp ở microsom gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vi, 6 vi, 10 vi x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Sản xuất tại:

Công ty Cổ phần Dược phẩm Công nghệ cao Abipha

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa,
Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Website: www.abipha.com.vn

Điện thoại: 024.33520098

Fax: 024.63253888