

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx NIMOMIA

*Để thuốc xa tầm tay của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

Thành phần công thức

Thành phần được chất:

Nimodipin 0,6% (w/v)

Thành phần tá dược: PEG 400, methylparaben, acid citric khan, natri citrat, hydroxypropyl betadex, sucralose, nước tinh khiết, ethanol 96% và glycerin vừa đủ.

Dạng bào chế: dung dịch uống

Mô tả dạng bào chế: Dịch thuốc màu vàng, vị ngọt.

Chỉ định

- Nimodipin được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân xuất huyết dưới nhện (SAH) do vỡ phình mạch não với bất kể tình trạng thần kinh sau cơn đột quỵ (như: Hunt và Hess độ IV) để giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu máu cục bộ dẫn đến cải thiện kết quả thần kinh.

Cách dùng và liều dùng

Liều dùng:

- Liều khuyến cáo là 60 mg (10 ml)/lần, mỗi lần cách nhau 4 giờ, trong 21 ngày liên tiếp.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- Bệnh nhân xơ gan: Nên giảm liều xuống còn 30 mg (5 ml)/lần, mỗi lần cách nhau 4 giờ.
- Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng nimodipin ở trẻ em chưa được thiết lập.
- Người cao tuổi: Chưa đủ số lượng đối tượng từ 65 tuổi trở lên trong các nghiên cứu lâm sàng của nimodipin, để xác định xem họ có phản ứng khác với đối tượng trẻ hơn hay không. Báo cáo kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không có sự khác biệt trong phản ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nói chung, việc dùng thuốc ở bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng do tần suất suy giảm chức năng gan, thận, tim và điều trị đồng thời với các thuốc khác ở người cao tuổi là cao hơn.
- Bệnh nhân suy thận: không cần điều chỉnh liều.

Cách dùng

- Chỉ dùng qua đường uống (như: uống trực tiếp, dùng qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày). Không tiêm tĩnh mạch hoặc bằng các đường tiêm truyền khác. Đối với tất cả các đường dùng, nên dùng nimodipin trong vòng 96 giờ kể từ khi bắt đầu SAH (xuất huyết dưới nhện). Thời điểm uống tốt nhất là khoảng một giờ trước ăn hoặc hai giờ sau ăn.
- Với bệnh nhân sử dụng thuốc qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày: dùng ống tiêm uống đã được đóng sẵn có nhãn "Chỉ dùng bằng đường uống" lấy lượng thuốc như phần "liều dùng" rồi xả vào ống thông, tráng ống tiêm bằng 10 ml dung dịch muối 0,9% và sau đó xả hết lượng dịch tráng từ ống tiêm vào ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày vào dạ dày.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với nimodipin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hạ huyết áp

- Huyết áp nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị bằng dung dịch nimodipin. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện điều trị bằng nimodipin có khoảng 5% bị hạ huyết áp và khoảng 1% rời nghiên cứu vì tác dụng này, bệnh nhân dùng giả dược có khoảng 1% bị hạ huyết áp.

Bệnh nhân xơ gan

- Do nồng độ nimodipin trong huyết tương tăng lên ở bệnh nhân xơ gan nên những bệnh nhân này có nguy cơ gặp các phản ứng không mong muốn của thuốc cao hơn. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp, nhịp tim và giảm liều ở người bị xơ gan.

Có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh

- Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như: kháng sinh macrolid (clarithromycin, telithromycin), thuốc ức chế protease HIV (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), thuốc ức chế protease HCV (boceprevir, telaprevir), thuốc chống nấm azol (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), conivaptan, delavirdin và nefazodon vì có nguy cơ hạ huyết áp đáng kể.

Giảm tác dụng của nimodipin khi dùng đồng thời với chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh

- Không nên sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, St. John's wort) vì nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của nimodipin có thể giảm đáng kể.

Cảnh báo tá dược:

- Thuốc có chứa methylparaben: Có thể gây các phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).
- Trong mỗi liều 10 ml thuốc có chứa 0,24g ethanol 96%, tương đương với 3,68 ml bia hoặc rượu vang (5%). Có hại cho bệnh nhân bị nghiện rượu. Cần lưu ý đối với phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú, trẻ em và các đối tượng có nguy cơ cao như bệnh nhân bị suy gan, hoặc động kinh.
- Thuốc có chứa natri: Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi 10 ml, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

- Không có dữ liệu đầy đủ về tác hại liên quan đến việc sử dụng nimodipin ở phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, dùng nimodipin đường uống trong thời kỳ mang thai với liều tương đương liều dùng trên lâm sàng ở chuột hoặc thấp hơn ở thỏ, dẫn đến các tác dụng phụ đối với sự phát triển (tăng tỷ lệ tử vong của phôi thai, tăng tỷ lệ bất thường về cấu trúc của thai nhi, giảm sự phát triển của thai nhi).
- Theo dữ liệu lâm sàng ở Mỹ, nguy cơ về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở các thai kỳ lần lượt là khoảng 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu động vật

- Nimodipin đã được chứng minh là có tác dụng gây quái thai trong hai nghiên cứu trên thỏ. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ dị tật và thai nhi còi cọc tăng lên ở liều uống 1 mg/kg/ngày và 10 mg/kg/ngày trong suốt quá trình hình thành cơ quan nhưng không tăng lên ở mức 3 mg/kg/ngày. Trong nghiên cứu thứ hai, người ta thấy tỷ lệ thai nhi còi cọc tăng lên khi dùng liều 1 mg/kg/ngày nhưng không tăng ở liều cao hơn (3 mg/kg/ngày và 10 mg/kg/ngày). Liều tác dụng thấp nhất ở thỏ

(1 mg/kg/ngày) thấp hơn liều khuyến cáo cho người (RHD) là 360 mg/ngày tính trên diện tích bề mặt cơ thể (mg/m^2).

- Nimodipin gây độc cho phôi, gây ra sự tái hấp thu và làm chậm sự phát triển của bào thai ở chuột ở liều 100 mg/kg/ngày dùng qua đường uống trong suốt quá trình hình thành cơ quan; liều này xấp xỉ gấp 3 lần RHD tính theo mg/m^2 . Trong hai nghiên cứu khác trên chuột, nimodipin dùng đường uống với liều 30 mg/kg/ngày trong suốt quá trình hình thành cơ quan và tiếp tục cho đến khi bị giết (ngày thứ 20 của thai kỳ hoặc ngày thứ 21 sau sinh) cho thấy nimodipin làm tăng tỷ lệ biến đổi xương, bào thai còi cọc và thai chết lưu nhưng không tăng dị tật; liều này tương tự như RHD tính theo mg/m^2 .

Phụ nữ con bú

- Nimodipin đã được phát hiện trong sữa mẹ. Không có dữ liệu về tác dụng của nimodipin đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc việc sản xuất sữa.
- Nên xem xét lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc nuôi con bằng sữa mẹ cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với nimodipin và tác dụng phụ tiềm ẩn đối với trẻ sơ sinh khi bú sữa mẹ sử dụng nimodipin.

Dữ liệu động vật

- Nimodipin và các chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ của nó được tiết vào sữa của chuột mẹ sử dụng thuốc bằng đường uống. Nồng độ nimodipin và/hoặc chất chuyển hóa trong sữa cao hơn trong huyết tương, với tỷ lệ sữa/huyết tương từ 0,65 đến 4,7.

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

- Chưa có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Thuốc hạ huyết áp

- Nimodipin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp như: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc chẹn kênh calci khác, thuốc chẹn α -adrenergic, thuốc ức chế PDE5 và α -methyldopa. Ở châu Âu, đã quan sát thấy nimodipin đôi khi làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp được dùng đồng thời ở bệnh nhân tăng huyết áp; hiện tượng này không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở Bắc Mỹ. Cần theo dõi huyết áp cẩn thận và có thể cần điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với nimodipin.

Chất ức chế CYP3A4

- Nồng độ nimodipin trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Dẫn đến tác dụng hạ huyết áp có thể tăng lên. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời nimodipin và các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh bao gồm một số thuốc thuộc nhóm sau:
 - + Kháng sinh macrolid (như clarithromycin, telithromycin),
 - + Thuốc ức chế protease HIV (như: indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir),
 - + Thuốc ức chế protease HCV (như: boceprevir, telaprevir),
 - + Thuốc chống nấm azol (như: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol),
 - + Conivaptan, delavirdin, nefazodon.

- Nồng độ nimodipin trong huyết tương cũng có thể tăng lên khi có mặt các chất ức chế CYP3A4 trung bình và yếu. Nếu dùng nimodipin đồng thời với các thuốc này, cần theo dõi huyết áp và có thể cần giảm liều nimodipin. Các chất ức chế CYP3A4 trung bình và yếu bao gồm alprozalam, ameprenavir, amiodaron, aprepitant, atazanavir, cimetidin, cyclosporin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fluoxetin, isoniazid, thuốc tránh thai đường uống, quinuprestin/dalfopristin, acid valproic và verapamil.
- Một nghiên cứu trên 8 tình nguyện viên khỏe mạnh đã cho thấy nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của nimodipin tăng 50% và diện tích dưới đường cong trung bình tăng 90% sau một liệu trình một tuần dùng cimetidin với liều 1.000 mg/ngày và nimodipin với liều 90 mg/ngày. Tác dụng này có thể được điều hòa bởi sự ức chế cytochrome P-450 (CYP) ở gan của cimetidin, điều này có thể làm giảm chuyển hóa lần đầu qua gan của nimodipin.
- Nước bưởi chùm ức chế CYP3A4. Không nên ăn bưởi chùm/uống nước ép bưởi chùm khi dùng nimodipin.

Chất cảm ứng CYP3A4

- Nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của nimodipin có thể giảm đáng kể khi dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh. Do đó, không nên dùng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, St. John's wort) với nimodipin.
- Các chất gây cảm ứng CYP3A4 trung bình và yếu cũng có thể làm giảm hiệu quả của nimodipin. Bệnh nhân dùng các thuốc này cần được theo dõi chặt chẽ vì thiếu hiệu quả và có thể cần phải tăng liều nimodipin. Các chất gây cảm ứng CYP3A4 trung bình và yếu bao gồm: ameprenavir, aprepitant, armodafinil, bosentan, efavirenz, etravirin, echinacea, modafinil, nafcillin, pioglitazon, prednison, rufinamid và vemurafenib.

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 (ADR)

- Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn: được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$); không biết (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn).
- Trong các thử nghiệm lâm sàng về viên nang uống nimodipin ở bệnh nhân SAH, 11% (92 trên 823) bệnh nhân điều trị bằng nimodipin đã báo cáo các tác dụng phụ so với 6% (29 trên 479) bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tác dụng phụ thường gặp nhất là giảm huyết áp ở 4,4% bệnh nhân điều trị bằng nimodipin. Các tác dụng không mong muốn với tần suất lớn hơn 1% được trình bày ở bảng sau theo liều lượng.

Liều nimodipin mỗi 4h						
Dấu hiệu/Triệu chứng	Giả dược (n=479)	0.35 mg/kg (n=82)	30 mg (n=71)	60 mg (n=494)	90 mg (n=172)	120 mg (n=4)
Hạ huyết áp	6 (1,2)	1 (1,2)	0	19 (3,8)	14 (8,1)	2 (50,0)
Phù nề	3 (0,6)	0	0	2 (0,4)	2 (1,2)	0
Tiêu chảy	3 (0,6)	0	3 (4,2)	0	3 (1,7)	0
Phát ban	3 (0,6)	2 (2,4)	0	3 (0,6)	2 (1,2)	0
Đau đầu	1 (0,2)	0	1 (1,4)	6 (1,2)	0	0
Triệu chứng tiêu hóa	0	2 (2,4)	0	0	2 (1,2)	0
Buồn nôn	0	1 (1,2)	1 (1,4)	6 (1,2)	1 (0,6)	0

Khó thở	0	1 (1,2)	0	0	0	0
Điện tâm đồ bất thường	0	0	1 (1,4)	0	1 (0,6)	0
Nhịp tim nhanh	0	0	1 (1,4)	0	0	0
Nhịp tim chậm	0	0	0	5 (1,0)	1 (0,6)	0
Đau cơ/ Chuột rút	0	0	1 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,6)	0
Mụn trứng cá	0	0	1 (1,4)	0	0	0
Trầm cảm	0	0	1 (1,4)	0	0	0

- SAH thường đi kèm với những thay đổi về ý thức có thể dẫn đến việc báo cáo thiếu các tác dụng không mong muốn. Là một thuốc chẹn kênh calci, nimodipin có thể có khả năng làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim ở những bệnh nhân nhạy cảm hoặc cản trở dẫn truyền A-V, nhưng những biến cố này không được quan sát thấy trong các thử nghiệm SAH.

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:

- Không có báo cáo về quá liều khi sử dụng nimodipin đường uống. Triệu chứng của quá liều có thể liên quan đến các tác dụng trên tim mạch như giãn mạch ngoại vi quá mức kèm theo hạ huyết áp toàn thân rõ rệt.
- Hạ huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng khi quá liều nimodipin có thể cần hỗ trợ tim mạch tích cực bằng thuốc tăng huyết áp và các phương pháp đặc trị trong quá liều thuốc chẹn kênh calci nên được đưa ra ngay lập tức. Vì nimodipin gắn kết nhiều với protein nên lọc máu không có tác dụng.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci chọn lọc, ưu tiên trên mạch máu não, dẫn xuất của dihydropyridin.

Mã ATC: C08CA06

- Nimodipin là thuốc chẹn kênh calci, dẫn xuất của dihydropyridin. Quá trình co bóp của tế bào cơ trơn phụ thuộc vào ion calci, ion này đi vào các tế bào cơ trơn trong quá trình khử cực dưới dạng các dòng ion chậm xuyên màng. Nimodipin ức chế vận chuyển ion calci vào các tế bào cơ trơn do đó ức chế sự co bóp của cơ trơn mạch máu. Các thí nghiệm trên động vật cho thấy, nimodipin tác động lên động mạch não nhiều hơn so với các động mạch ở những nơi khác trong cơ thể vì thân lipid nên nimodipin đi qua được hàng rào máu não; nồng độ nimodipin phát hiện trong dịch não tủy của bệnh nhân xuất huyết dưới nhện (SAH) được điều trị bằng nimodipin lên tới 12,5 ng/ml.
- Cơ chế hoạt động chính xác của nimodipin trong việc làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân trưởng thành bị SAH do vỡ phình động mạch não vẫn chưa được biết. Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh nimodipin có hiệu quả tốt trong giảm mức độ nghiêm trọng của các khiếm khuyết thần kinh do co thắt động mạch não gây ra sau SAH, nhưng không có bằng chứng chụp động mạch nào cho thấy thuốc ngăn ngừa hoặc làm giảm co thắt của các động mạch này. Tuy nhiên, liệu phương pháp chụp động mạch có đủ để phát hiện tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với co thắt mạch hay không vẫn chưa được biết.

Đặc tính dược động học

- Sau khi uống một liều duy nhất 60 mg nimodipin, trung bình (CV%) C_{max} là 69,9 ng/ml (36,1%), AUC_{inf} là 151 h·ng/mL (36,0%) và (CV%) của cá nhân từ 21,7% đến 12,4%. Không có dấu hiệu tích lũy khi nimodipin được dùng 3 lần một ngày trong 7 ngày.

Hấp thu

- Ở người, nimodipin đạt nồng độ đỉnh sau uống khoảng 0,25 đến 1,05 giờ. Do chuyển hóa lần đầu cao nên sinh khả dụng của nimodipin trung bình là 13% sau khi uống.

Ảnh hưởng của thức ăn trong hấp thu thuốc

- Trong một nghiên cứu trên 24 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, việc sử dụng viên nang nimodipin sau bữa sáng tiêu chuẩn dẫn đến nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn 68% và sinh khả dụng thấp hơn 38% so với dùng thuốc khi đói.

Phân bố

- Nimodipin liên kết với protein huyết tương trên 95%. Sự liên kết không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng từ 10 ng/ml đến 10 mcg/ml.

Thải trừ

- Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 8 đến 9 giờ nhưng tỷ lệ đào thải sớm nhiều hơn chậm, tương đương với thời gian bán hủy là 1-2 giờ, nên cần phải dùng thuốc thường xuyên (sau mỗi 4 giờ).

Chuyển hóa

- Các chất chuyển hóa đều không có hoạt tính hoặc hoạt tính kém hơn đáng kể so với hợp chất gốc, đã được xác định. Quá trình chuyển hóa của nimodipin được thực hiện qua trung gian CYP3A4.

Bài tiết

- Nimodipin được bài tiết gần như hoàn toàn dưới dạng chất chuyển hóa và dưới 1% được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi.

Bệnh nhân xơ gan

- Sinh khả dụng của nimodipin tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân xơ gan, với C_{max} xấp xỉ gấp đôi so với người bình thường, do đó cần phải giảm liều ở nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi

- Trong một nghiên cứu nhóm song song bao gồm 24 người cao tuổi (59-79 tuổi) và 24 người trẻ tuổi (22-40 tuổi), AUC và C_{max} của nimodipin ở nhóm người cao tuổi cao hơn khoảng 2 lần so với nhóm người trẻ tuổi sau khi dùng đường uống với liều đơn 30 mg và liều 30mg/lần x 3 lần/ngày trong 6 ngày. Tuy nhiên, đáp ứng lâm sàng đối với những khác biệt được động học liên quan đến tuổi này là không đáng kể.

Quy cách: Hộp 1 chai x 237 ml, chai thủy tinh màu nâu, kèm cốc đong chia vạch 15 ml.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C. Sau khi mở nắp bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau mở nắp: 01 tháng kể từ ngày mở nắp lần đầu.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở

Nhà sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRUNG ƯƠNG MEDIPLANTEX**

Địa chỉ: Số 358 đường Giải Phóng, phường Phương Liệt, quận Thanh Xuân, TP. Hà Nội

Sản xuất tại: Nhà máy dược phẩm số 2: Thôn Trung Hậu, xã Tiền Phong, huyện Mê Linh, TP. Hà Nội

Hà Nội, Ngày 08 tháng 07 năm 2025