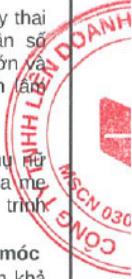


Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Nitrostad

1. Tên thuốc
- Nitrostad 0.3
- Nitrostad 0.6
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc
- Đề xa tâm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
3. Thành phần công thức thuốc
- Thành phần hoạt chất:
- Nitrostad 0.3:
- Nitroglycerin..... 0,3 mg
- (dưới dạng nitroglycerin 2% in lactose 15,0 mg)
- Nitrostad 0.6:
- Nitroglycerin..... 0,6 mg
- (dưới dạng nitroglycerin 2% in lactose 30,0 mg)
- Thành phần tá dược:
- Lactose monohydrate, pregelatinized starch, glycerol monostearate, colloidal anhydrous silica, calcium stearate.
4. Dạng bào chế
- Viên nén đặt dưới lưỡi.
- Nitrostad 0.3: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt khum, trơn.
- Nitrostad 0.6: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc vạch, một mặt trơn.
5. Chỉ định
- Nitrostad được chỉ định để giảm cơn đau cấp hoặc dự phòng cấp tính cơn đau thắt ngực do bệnh mạch vành.
6. Cách dùng, liều dùng
- Dùng 1 viên đặt dưới lưỡi hoặc một bên má khi có dấu hiệu đầu tiên của cơn đau thắt ngực cấp. Để viên nén tan mà không cần nuốt. Có thể dùng thêm 1 viên mỗi 5 phút cho đến khi giảm cơn đau. Khuyến cáo không dùng quá 3 viên trong vòng 15 phút. Nếu cơn đau vẫn dai dẳng sau khi uống tổng 3 viên trong thời gian 15 phút, hoặc mức độ đau khác thường, cần sự chăm sóc y tế kịp thời.
- Nitrostad có thể được sử dụng dự phòng từ 5 - 10 phút trước khi tham gia vào các hoạt động có thể gây ra cơn đau thắt ngực cấp tính.
- Đối với những bệnh nhân mắc chứng khô miệng, một ngụm nước nhỏ trước khi đặt viên thuốc dưới lưỡi có thể giúp duy trì giữ nước ở niêm mạc và giúp viên thuốc hòa tan.
- Dùng Nitrostad ở tư thế nghỉ ngơi, tốt nhất là tư thế ngồi.
7. Chống chỉ định
- Các thuốc ức chế phosphodiesterase loại 5 (PDE-5) và các thuốc kích thích guanylate cyclase hòa tan (sGC)
- Không sử dụng Nitrostad ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế PDE-5, như avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil hydrochloride. Dùng đồng thời có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng, ngất hoặc thiếu máu cục bộ cơ tim.
- Không sử dụng Nitrostad ở những bệnh nhân đang dùng các chất kích thích sGC, như riociguat. Dùng đồng thời có thể gây hạ huyết áp.
- Thiếu máu nặng
- Nitrostad chống chỉ định ở những bệnh nhân thiếu máu nặng (liều lượng lớn nitroglycerin có thể gây ra quá trình oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu).
- Tăng áp lực nội sọ
- Nitrostad có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng áp lực nội sọ, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có nguy cơ tăng áp lực nội sọ (như xuất huyết não hoặc chấn thương sọ não).
- Quá mẫn
- Nitrostad chống chỉ định ở những bệnh nhân dị ứng với nitroglycerin, các nitrate hoặc nitrit khác hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Suy tuần hoàn và sốc
- Nitrostad chống chỉ định ở những bệnh nhân suy tuần hoàn cấp tính hoặc sốc.
8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc
- Dùng nạp
- Sử dụng quá mức có thể dẫn đến tiến triển dung nạp thuốc. Chỉ nên sử dụng liều nhỏ nhất cần thiết để đạt hiệu quả giảm cơn đau thắt ngực cấp. Sử dụng nitrate tác dụng kéo dài có thể giảm hiệu quả điều trị của nitroglycerin ngậm dưới lưỡi.
- Hạ huyết áp
- Hạ huyết áp nặng, đặc biệt khi ở tư thế đứng, có thể xảy ra khi dùng nitroglycerin liều nhỏ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị viêm màng ngoài tim co thắt, hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, những bệnh nhân có thể bị giảm thể tích hoặc đã hạ huyết áp từ trước. Hạ huyết áp do nitroglycerin có thể kèm theo nhịp tim chậm nghịch thường và tăng cơn đau thắt ngực. Các triệu chứng hạ huyết áp nghiêm trọng (buồn nôn, nôn, suy nhược, xanh xao, đổ mồ hôi và suy sụp/ngất) có thể xảy ra ngay cả với liều điều trị.

- Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn
- Liệu pháp nitrate có thể làm trầm trọng thêm cơn đau thắt ngực do bệnh cơ tim phì đại.
- Đau đầu
- Nitroglycerin gây đau đầu liên quan đến liều, đặc biệt khi bắt đầu điều trị bằng nitroglycerin, có thể đau đầu nặng và kéo dài nhưng thường giảm dần khi tiếp tục sử dụng.
- Trẻ em
- Tính an toàn và hiệu quả của nitroglycerin ở bệnh nhi chưa được thiết lập.
- Người cao tuổi
- Các nghiên cứu lâm sàng của nitroglycerin không bao gồm đầy đủ số lượng các đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem liệu có phản ứng khác với các đối tượng trẻ hơn hay không. Kinh nghiệm lâm sàng khác đã được báo cáo không xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nhìn chung, nên thận trọng khi lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, thường bắt đầu ở cuối khoảng liều thấp, phản ánh tần suất suy giảm chức năng gan, thận, hoặc tim và bệnh kèm hoặc điều trị bằng thuốc khác.
9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú
- Phụ nữ có thai
- Dữ liệu hạn chế được công bố về việc sử dụng nitroglycerin không đủ để xác định nguy cơ gây dị tật bẩm sinh lớn hoặc sảy thai. Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, không có tiến triển tác dụng không mong muốn khi tiêm tĩnh mạch nitroglycerin cho thỏ hoặc tiêm phúc mạc cho chuột trong quá trình hình thành cơ quan với liều lớn hơn 64 lần liều dùng cho người.
- Nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai đối với dân số nhất định vẫn chưa được biết. Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai trong các trường hợp mang thai được công nhận tăng sáng lần lượt là 2 – 4% và 15 – 20%.
- Phụ nữ cho con bú
- Nitroglycerin ngậm dưới lưỡi chưa được nghiên cứu ở phụ nữ đang cho con bú. Chưa biết nitroglycerin có bài tiết vào sữa mẹ hay không hoặc ảnh hưởng của nitroglycerin đến quá trình tạo sữa.
10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc
- Không có bằng chứng cho thấy nitroglycerin ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.
11. Tương tác, tương kỵ của thuốc
- Tương tác của thuốc
- Các thuốc ức chế PDE-5 và các thuốc kích thích sGC
- Nitrostad chống chỉ định ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế chọn lọc guanosine monophosphate vòng (cGMP)-các thuốc ức chế PDE-5. Các thuốc ức chế PDE-5 như avanafil, sildenafil, vardenafil, và tadalafil đã được chứng minh làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrate hữu cơ.
- Nitrostad chống chỉ định ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc kích thích sGC. Sử dụng đồng thời có thể gây hạ huyết áp.
- Thời gian dùng thuốc và sự phụ thuộc liều của những tương tác này chưa được nghiên cứu, việc sử dụng thuốc trong vài ngày sau đó không được khuyến cáo. Chăm sóc hỗ trợ thích hợp cho tình trạng tụt huyết áp nặng chưa được nghiên cứu, nhưng dường như phù hợp khi quá liều nitrate, cùng với nâng cao các đầu chỉ và tăng thể tích trung tâm.
- Ergotamine
- Nitroglycerin đường uống làm giảm rõ rệt sự chuyển hóa lần đầu của dihydroergotamine và tăng sinh khả dụng đường uống của dihydroergotamine. Ergotamine được biết đến là tác nhân gây ra cơn đau thắt ngực. Do đó, bệnh nhân dùng nitroglycerin ngậm dưới lưỡi nên tránh dùng ergotamine và các thuốc có liên quan hoặc theo dõi các triệu chứng nhiễm độc ecgôtin nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời.
- 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.
12. Tác dụng không mong muốn của thuốc
- Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được thảo luận chi tiết hơn ở những mục khác trong tờ hướng dẫn sử dụng:
- + Hạ huyết áp (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- + Đau đầu (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- + Quá mẫn (xem Chống chỉ định).
- Chóng mặt, hoa mắt, suy nhược, đánh trống ngực và các biểu hiện khác của hạ huyết áp tư thế có thể thỉnh thoảng phát triển, đặc biệt ở những bệnh nhân đứng, bất động. Có thể xảy ra nhay cảm rõ rệt với tác dụng hạ huyết áp của nitrate (biểu hiện là buồn nôn, nôn, suy nhược, đổ mồ hôi, xanh xao, và suy sụp) ở liều điều trị. Ngất do giãn mạch bởi nitrate đã được báo cáo.
- Đổ bưng, phát ban do thuốc và viêm da tróc vảy đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng nitrate.



13. Quá liều và cách xử trí

Các dấu hiệu và triệu chứng, methemoglobin huyết

Quá liều nitrate có thể dẫn đến: hạ huyết áp nghiêm trọng, đau nhói đầu dai dẳng, chóng mặt, đánh trống ngực, rối loạn thị giác, đỏ bừng mặt và đổ mồ hôi (sau đó trở nên lạnh và tím tái), buồn nôn và nôn (có thể kèm theo đau bụng và thậm chí tiêu chảy ra máu), ngất (đặc biệt là ở tư thế đứng), methemoglobin huyết với tím tái và chán ăn, chứng thở nhanh ban đầu, khó thở và thở chậm, mạch chậm (hiện tượng mạch đổi và ngất quãng), block tim, tăng áp lực nội sọ với các triệu chứng rối loạn não và sốt vừa, tê liệt và hôn mê, sau đó là co giật, và có thể tử vong do suy tuần hoàn.

Các báo cáo trường hợp methemoglobin huyết có ý nghĩa lâm sàng là rất hiếm ở liều nitrate hữu cơ thông thường. Sự hình thành methemoglobin liên quan đến liều và trong trường hợp bất thường di truyền của hemoglobin tạo điều kiện cho sự hình thành methemoglobin, ngay cả những liều nitrate hữu cơ thông thường cũng có thể tạo ra nồng độ methemoglobin có hại.

Xử trí

Vì hạ huyết áp liên quan đến quá liều nitroglycerin là hậu quả của giãn tĩnh mạch và giảm thể tích tuần hoàn động mạch, nên điều trị thận trọng trong tình huống này là tăng thể tích dịch trung tâm. Không có chất đối kháng cụ thể nào đối với tác dụng giãn mạch của nitroglycerin được biết đến. Giữ bệnh nhân nằm ở tư thế sốc và ủ ấm thoải mái. Cử động thụ động của tay chân có thể giúp tĩnh mạch trở lại. Truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý hoặc chất lỏng tương tự cũng có thể cần thiết. Cho thở oxy và thông khí nhân tạo nếu cần. Nếu có methemoglobin huyết, có thể cần tiêm tĩnh mạch xanh methylen (dung dịch 1%), 1 – 2 mg cho mỗi kg trọng lượng cơ thể trừ khi bệnh nhân bị thiếu enzym G-6-PD. Nếu vừa nuốt phải một lượng lớn nitroglycerin thì có thể dùng biện pháp rửa dạ dày.

Vì epinephrine không hiệu quả trong việc phục hồi các biến cố hạ huyết áp nghiêm trọng liên quan đến quá liều, không khuyến cáo trong hồi sức.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các chất giãn mạch dùng trong bệnh tim; Các nitrate hữu cơ; Glyceryl trinitrate.

Mã ATC: C01DA02.

Cơ chế tác dụng

Nitroglycerin tạo thành gốc tự do nitric oxyd (NO) kích hoạt guanylate cyclase, dẫn đến tăng guanosine 3'5' monophosphate (GMP vòng) trong cơ trơn và các mô khác. Những yếu tố này dẫn đến sự khử phosphoryl của chuỗi nhẹ myosin, điều chỉnh trạng thái co bóp của cơ trơn, và kết quả làm giãn mạch.

Dược lực học

Tác dụng dược lý chính của nitroglycerin là làm giãn cơ trơn mạch máu. Mặc dù tác dụng lên tĩnh mạch chiếm ưu thế, nitroglycerin làm giãn cả mạng lưới động mạch và tĩnh mạch theo cách liên quan đến liều. Sự giãn ra của các mạch sau mao mạch, bao gồm cả các tĩnh mạch lớn, thúc đẩy quá trình giữ máu ở ngoại vi, giảm sự trở lại từ tĩnh mạch về tim và giảm áp lực cuối tâm trương thất trái (tiền tải).

Nitroglycerin cũng làm giãn tiểu động mạch, do đó giảm sức cản ngoại vi và áp lực động mạch (hậu tải), và làm giãn các động mạch vành lớn vùng thượng tâm mạc; tuy nhiên, mức độ tác dụng làm giảm đau thắt ngực khi gắng sức vẫn chưa rõ ràng.

Liều điều trị của nitroglycerin có thể làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp động mạch trung bình. Áp lực tưới máu mạch vành hiệu quả thường được duy trì, nhưng có thể bị tổn hại nếu huyết áp giảm quá mức, hoặc nhịp tim tăng làm giảm thời gian đổ đầy tâm trương.

Tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm và mao mạch phổi, đồng thời sức cản mạch máu hệ thống và mạch máu phổi cũng giảm khi điều trị bằng nitroglycerin. Nhịp tim thường tăng nhẹ, có thể do phản ứng bù trừ khi huyết áp giảm. Chỉ số tim có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi. Mức tiêu thụ hoặc nhu cầu oxy của cơ tim (được tính dựa trên áp lực cơ tim, chỉ số áp lực-thời gian và chỉ số công suất tổng máu) giảm và có thể đạt được tỷ lệ cung-cầu phù hợp hơn. Những bệnh nhân bị tăng áp lực đổ đầy thất trái và tăng sức cản mạch hệ thống kết hợp với chỉ số tim suy giảm có khả năng cải thiện chỉ số tim. Ngược lại, khi áp lực làm đầy và chỉ số tim bình thường, chỉ số tim có thể giảm nhẹ sau khi dùng nitroglycerin.

Phù hợp với việc giảm triệu chứng đau thắt ngực, chụp cắt lớp vi tính kỹ thuật số cho thấy tác dụng giãn mạch bắt đầu xảy ra khoảng 1 đến 3 phút sau khi dùng nitroglycerin ngâm dưới lưỡi và đạt tối đa 5 phút sau khi uống. Tác dụng duy trì ít nhất 25 phút sau khi sử dụng Nitrostat.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Nitroglycerin được hấp thu nhanh chóng sau khi ngâm viên Nitrostat dưới lưỡi. Nồng độ đỉnh trung bình của nitroglycerin trong huyết tương xảy ra ở thời điểm trung bình khoảng 6 – 7 phút sau khi uống (Bảng 1). Nồng độ nitroglycerin tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương (AUC) tăng theo tỷ lệ liều sau 0,3 – 0,6 mg Nitrostat. Sinh khả dụng tuyệt đối của nitroglycerin từ Nitrostat là khoảng 40% nhưng có xu hướng thay đổi do các yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc, chẳng hạn như ngâm nước dưới lưỡi và chuyển hóa qua niêm mạc.

Bảng 1:

Thông số	Giá trị nitroglycerin trung bình (SD)	
	2 x 0,3 mg Nitrostat	1 x 0,6 mg Nitrostat
C_{max} , ng/mL	2,3 (1,7)	2,1 (1,5)
t_{max} , phút	6,4 (2,5)	7,2 (3,2)
AUC(0-∞), phút	14,9 (8,2)	14,9 (11,4)
$t_{1/2}$, phút	2,8 (1,1)	2,6 (0,6)

Phân bố

Thể tích phân bố (V_{area}) của nitroglycerin sau khi tiêm tĩnh mạch là 3,3 L/kg. Ở nồng độ trong huyết tương từ 50 – 500 ng/mL, sự gắn kết của nitroglycerin với protein huyết tương khoảng 60%, trong khi tỷ lệ gắn kết của 1,2- và 1,3-dinitroglycerin tương ứng là 60% và 30%.

Chuyển hóa

Enzyme reductase ở gan đóng vai trò quan trọng hàng đầu trong quá trình chuyển hóa nitroglycerin thành các chất chuyển hóa glycerol di- và mononitrate và cuối cùng là glycerol và nitrate hữu cơ. Các vị trí chuyển hóa ngoài gan đã biết bao gồm các tế bào hồng cầu và thành mạch. Ngoài nitroglycerin, 2 chất chuyển hóa chính 1,2- và 1,3-dinitroglycerin được tìm thấy trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của 1,2- và 1,3-dinitroglycerin xảy ra khoảng 15 phút sau khi dùng một liều. Thời gian bán thải của 1,2- và 1,3-dinitroglycerin tương ứng là 36 và 32 phút. Các chất chuyển hóa 1,2- và 1,3-dinitroglycerin đã được báo cáo có hoạt tính dược lý của nitroglycerin tương ứng khoảng 2% và 10%. Nồng độ cao hơn trong huyết tương của các chất chuyển hóa dinitro, cùng với thời gian bán thải dài hơn gần 10 lần, có thể góp phần đáng kể vào thời gian tác dụng dược lý. Các chất chuyển hóa glycerol mononitrate của nitroglycerin không có hoạt tính sinh học.

Thải trừ

Nồng độ nitroglycerin trong huyết tương giảm nhanh chóng với thời gian bán thải trung bình từ 2 – 3 phút. Giá trị thời gian bán thải từ 1,5 – 7,5 phút. Độ thanh thải (13,6 L/phút) vượt xa lưu lượng máu qua gan. Chuyển hóa là con đường thải trừ thuốc chủ yếu.

Tương tác của thuốc

Aspirin: Dùng chung nitroglycerin với aspirin liều cao (1000 mg) làm tăng tiếp xúc với nitroglycerin. Tác dụng giãn mạch và huyết động của nitroglycerin có thể được tăng cường khi dùng đồng thời nitroglycerin với aspirin liều cao.

Chất hoạt hóa plasminogen mô (t-PA): Dùng đồng thời t-PA và nitroglycerin tiêm tĩnh mạch đã được chứng minh làm giảm nồng độ t-PA trong huyết tương và làm tan huyết khối.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 5 vỉ x 6 viên.

Hộp 10 vỉ x 6 viên.

Hộp 1 chai x 100 viên.

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

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469



Nguyễn Ngọc Liễu

PL130824