

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



1. Tên thuốc: **Rx PECRANDIL 20**

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Nicorandil 20mg

Thành phần tá dược: Mannitol, sepiFilm LP 914, pregelatinized maize starch, glyceryl dibehenat

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hình trụ, màu trắng đến trắng ngà, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Điều trị triệu chứng cơn đau thắt ngực ổn định ở người lớn, những người không kiểm soát được hoặc có chống chỉ định hoặc không dung nạp các liệu pháp đầu tiên (như thuốc chẹn beta và/hoặc chất đối kháng calci).

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống, phải uống vào buổi sáng và buổi tối với một ly nước, trước hoặc sau ăn.

6.2. Liều dùng:

Liều thông thường: 10-20mg, 2 lần/ngày.

Khởi đầu thông thường: 10 mg, 2 lần/ngày vào buổi sáng và tối. Nên tăng liều theo nhu cầu, đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân, có thể tăng đến 40mg, 2 lần/ngày nếu cần.

Liều khởi đầu thấp hơn 5 mg x 2 lần/ ngày có thể được sử dụng ở những bệnh nhân đặc biệt dễ bị nhức đầu.

Người cao tuổi: Không có yêu cầu về liều đặc biệt cho bệnh nhân cao tuổi, nhưng cũng giống như tất cả các loại thuốc, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh nhân bị suy gan và / hoặc suy thận: Không có yêu cầu về liều đặc biệt đối với bệnh nhân bị suy gan và / hoặc suy thận.

Trẻ em: Không được khuyến cáo ở trẻ em vì tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh ở nhóm bệnh nhân này.

7. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với nicorandil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Sốc (bao gồm sốc tim), hạ huyết áp nặng hoặc rối loạn chức năng tâm thất trái với áp suất nạp thấp hoặc ngừng tim.

Sử dụng chất ức chế 5-phosphodiesterase, vì điều này có thể làm giảm huyết áp nghiêm trọng.

Sử dụng chất kích thích guanylate cyclase (như riociguat) vì nó có thể dẫn tới sự suy giảm huyết áp nghiêm trọng.

Giảm thể tích máu.

Phù phổi cấp tính.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Các vết loét đường tiêu hóa, da và niêm mạc đã được báo cáo với bệnh nhân dùng nicorandil.

- Loét đường tiêu hóa:

Bệnh loét do nicorandil gây ra có thể xảy ra tại các vị trí khác nhau trong cùng một bệnh nhân. Nếu bệnh loét xuất hiện, cần ngừng sử dụng nicorandil. Các cán bộ y tế cần phải nhận thức được tầm quan trọng của việc chẩn đoán kịp thời các chứng loét do nicorandil gây ra và điều trị kịp thời trong trường hợp xuất hiện các vết loét. Dựa trên những thông tin sẵn có, thời gian từ khi sử dụng nicorandil và sự xuất hiện của bệnh loét có thể từ một thời gian ngắn đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị bằng nicorandil.

Xuất huyết tiêu hóa thứ phát do loét dạ dày-ruột đã được báo cáo với nicorandil. Bệnh nhân dùng acetylsalicylic acid hoặc NSAID (thuốc chống viêm không steroid) đồng thời có nguy cơ gia tăng các biến chứng nghiêm trọng như xuất huyết tiêu hóa. Do đó cần thận trọng khi sử dụng đồng thời acetylsalicylic acid hoặc NSAID và nicorandil.

Loét có thể phát triển thành thủng, lỗ rò hoặc sự hình thành áp-xe. Bệnh nhân có bệnh mạch máu có thể có nguy cơ đặc biệt về sự hình thành lỗ rò hoặc thủng ruột trong quá trình điều trị với nicorandil.

Thủng dạ dày-ruột trong khi sử dụng đồng thời nicorandil và corticosteroid đã được báo cáo. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

- Loét mắt:

Viêm kết mạc rất hiếm, loét kết mạc và loét giác mạc đã được báo cáo khi dùng nicorandil. Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ việc loét giác mạc. Nếu bệnh loét về mắt xuất hiện, cần ngừng sử dụng nicorandil.

- Hạ huyết áp:

Cần thận trọng khi sử dụng nicorandil kết hợp với các thuốc khác có tác dụng hạ huyết áp.

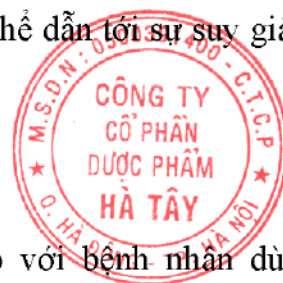
- Suy tim: Do thiếu dữ liệu nghiên cứu nên thận trọng khi sử dụng nicorandil ở bệnh nhân suy tim NYHA III hoặc IV.

- Tăng kali máu:

Tăng kali máu nặng đã được báo cáo rất hiếm khi sử dụng nicorandil. Nicorandil nên được sử dụng cẩn thận kết hợp với các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết.

- Trẻ em: Không được khuyến cáo ở trẻ em vì tính an toàn và hiệu quả của thuốc không được xác định trong nhóm bệnh nhân này.

- Thiếu G6PD: Nicorandil nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase. Nicorandil hoạt động một phần thông qua sự trao đổi chất nitrat hữu cơ có thể dẫn đến sự hình thành nitrit có thể gây ra methemoglobin huyết ở những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.



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

Thời kỳ mang thai: Mặc dù các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản trực tiếp hoặc gián tiếp của nicorandil, song do dữ liệu trên phụ nữ có thai còn hạn chế nên chỉ sử dụng nicorandil trên phụ nữ mang thai sau khi đã cân nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú: Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nicorandil được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ hay không, do đó nicorandil không được khuyến cáo trong thời gian cho con bú.

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

Như các thuốc giãn mạch khác, tác dụng hạ huyết áp của nicorandil có thể dẫn đến hoa mắt chóng mặt, mệt mỏi. Do đó, bệnh nhân nên được khuyến cáo không lái xe hoặc vận hành máy móc khi xuất hiện các triệu chứng này.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Sử dụng đồng thời nicorandil với thuốc ức chế 5-phosphodiesterase (như sildenafil, tadalafil, vardenafil) là chống chỉ định vì có thể dẫn đến tụt huyết áp nghiêm trọng (tác dụng hiệp đồng).
- Sử dụng đồng thời nicorandil với thuốc kích thích guanylate cyclase (như riociguat) là chống chỉ định vì có thể dẫn đến tụt huyết áp nghiêm trọng. Liều điều trị của nicorandil có thể làm giảm huyết áp ở bệnh nhân huyết áp thấp.
- Nếu nicorandil sử dụng cùng với thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc các chất có tác dụng làm hạ huyết áp (như thuốc giãn mạch, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, rượu), tác dụng hạ huyết áp có thể tăng lên.
- Thận trọng khi sử dụng đồng thời nicorandil với dapoxetine do có thể làm hạ huyết áp tư thế đứng.
- Thùng đường tiêu hóa khi sử dụng đồng thời nicorandil và corticosteroid đã được báo cáo. Thận trọng khi sử dụng đồng thời.
- Bệnh nhân sử dụng đồng thời nicorandil với NSAID, kể cả aspirin dùng ở liều cho tác dụng phòng ngừa bệnh tim mạch và chống viêm, sẽ tăng nguy cơ biến chứng nặng như loét, thủng và xuất huyết đường tiêu hóa.
- Thận trọng khi dùng nicorandil với các thuốc làm tăng kali huyết.
- Chuyển hóa của nicorandil bị ảnh hưởng không có ý nghĩa bởi cimetidin (thuốc ức chế CYP), rifampicin (cảm ứng CYP3A4). Nicorandil không ảnh hưởng đến được động học của acenocoumarol.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Đau đầu (thường thoáng qua và gặp lúc mới điều trị), giãn mạch dưới da và đỏ mặt, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn được xếp theo hệ cơ quan và tần suất gặp:
Rất phổ biến ($\geq 1 / 10$); Phổ biến ($\geq 1 / 100, <1/10$); Không phổ biến ($\geq 1 / 1.000, <1/100$); Hiếm ($\geq 1 / 10.000, < 1 / 1.000$); Rất hiếm ($< 1 / 10.000$); Không xác định (không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất gặp	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn chuyển hóa và	Rất hiếm	Tăng kali máu

dinh dưỡng		
Rối loạn hệ thần kinh	Rất phổ biến	Đau đầu
	Phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn mắt	Rất hiếm	Loét giác mạc, loét kết mạc, viêm kết mạc
	Không xác định	Nhìn đôi
Rối loạn nhịp tim	Phổ biến	Tăng nhịp tim
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Giãn mạch dưới da và đỏ mặt
	Không phổ biến	Hạ huyết áp
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Buồn nôn, nôn
	Hiếm	Loét đường tiêu hóa (viêm miệng, loét áp tơ miệng, loét miệng, loét lưỡi, loét đường ruột và loét hậu môn)
	Không xác định	Xuất huyết tiêu hóa
Rối loạn mật gan và mật	Rất hiếm	Rối loạn gan như viêm gan, ứ mật hoặc vàng da
Rối loạn mô da và mô dưới da	Hiếm	Phát ban, ngứa
	Rất hiếm	Bệnh phù nề, loét da và niêm mạc (chủ yếu là loét quanh hậu môn, loét sinh dục và loét thành bụng)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Hiếm	Đau cơ
Toàn thân	Phổ biến	Mệt mỏi

Ngoài ra, các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo với các tần suất khác nhau trong nghiên cứu của Iona (Nghiên cứu nicorandil ở Angina), nơi nicorandil đã được sử dụng trên phương pháp điều trị chuẩn ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định và có nguy cơ cao về các biến cố tim mạch.

Hệ cơ quan	Tần suất gặp	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Chảy máu trực tràng
	Không phổ biến	Loét miệng
	Rất hiếm	Đau bụng
Rối loạn mô da và mô dưới da	Không phổ biến	Phù nề
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không phổ biến	Đau cơ

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Phải ngừng điều trị nếu thấy xuất hiện loét áp tơ hoặc loét hậu môn dai dẳng.
Đau đầu thường gặp khi bắt đầu điều trị, có thể dùng liều tăng dần để giảm bớt đau đầu.
Giảm huyết áp, nhịp tim nhanh có thể xảy ra khi dùng liều rất cao, cần giảm liều.

13. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều cấp thường là giãn mạch ngoại vi với các biểu hiện giảm huyết áp và tăng nhịp tim phản xạ.

Cách xử trí: Kiểm soát chức năng tim và điều trị hỗ trợ thông thường. Nếu không thành công, tăng thể tích tuần hoàn bằng bù dịch. Trong trường hợp nguy hiểm tính mạng, xem xét sử dụng thuốc co mạch.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc giãn mạch dùng trong bệnh tim.

Mã ATC: C01DX16.

Nicorandil là một dẫn xuất nitrat của nicotinamid, có tác dụng giãn mạch với cơ chế hoạt động kép trên cả tĩnh mạch và động mạch. Nicorandil cũng là một thuốc mở kênh kali, dẫn đến tăng khử cực màng tế bào, làm giãn động mạch và giảm hậu gánh. Việc kích hoạt kênh kali còn có tác dụng bảo vệ tim, bắt chước hiện tượng tiền thích nghi.

Nhờ nhóm nitrat, nicorandil còn gây giãn tĩnh mạch nhờ làm tăng cyclic guanosin monophosphate nội bào. Vì thế, thuốc làm giảm cả tiền gánh và cải thiện lưu lượng máu tưới cho động mạch vành.

Nicorandil đã được chứng minh có ảnh hưởng trực tiếp đến động mạch vành, cả trên các phân đoạn bình thường và đứt quãng mà không dẫn tới hiện tượng cướp máu. Sự giảm áp lực tâm trương giai đoạn cuối và áp lực thành mạch dẫn đến giảm sức cản mạch máu ngoại vi. Điều này dẫn đến sự cân bằng oxy trong cơ tim và cải thiện lưu lượng máu trong các vùng sau khi chết của cơ tim.

Hơn nữa, nicorandil đã được chứng minh có tác dụng chống co thắt trong cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* và đảo ngược co thắt mạch vành gây ra bởi methacholin hoặc noradrenalin.

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

15. Đặc tính dược động học:

+ **Hấp thu:** Nicorandil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống, nicorandil được hấp thu nhanh và hoàn toàn từ đường tiêu hóa, không phụ thuộc vào thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 75%. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau khoảng 30 đến 60 phút. Nồng độ huyết tương [và vùng dưới đường cong (AUC)] cho thấy tỷ lệ tuyến tính theo liều.

Trạng thái ổn định nhanh chóng đạt được (trong vòng 4 đến 5 ngày) khi dùng liều lặp đi lặp lại theo đường uống. AUC khoảng 2 với liều 20 mg/ ngày và 1,7 với liều 10 mg/ ngày.

+ **Phân bố:** Sự phân bố trong cơ thể không phụ thuộc vào liều dùng. Nicorandil liên kết với protein thấp, khoảng 25%.

+ **Chuyển hóa:** Nicorandil được chuyển hóa chủ yếu qua gan bằng cách phân hủy thành một loạt các hợp chất không có hoạt tính với tim mạch. Nicorandil không chuyển hóa chiếm 45,5% và chất chuyển hóa alcol, N- (2-hydroxyethyl) -nicotinamid chiếm khoảng 40,5% và các chất chuyển hóa khác chiếm 20% nồng độ AUC.

N- (2-hydroxyethyl) nicotinamid là chất chuyển hóa phổ biến nhất (khoảng 8,9% liều dùng trong vòng 48 giờ), sau đó là acid nicotinuric (5,7%), nicotinamid (1,34%), N-methyl



nicotinamid (0,61%), và acid nicotinic (0,40%). Những chất chuyển hóa này đại diện cho con đường chuyển hóa chính của nicorandil.

+ *Thải trừ*: Thải trừ xảy ra qua 2 giai đoạn:

- ✓ Giai đoạn thải trừ chính có thời gian bán thải khoảng 1 giờ.
- ✓ Giai đoạn thải trừ chậm xảy ra khoảng 12 giờ sau liều uống 20mg. Nicorandil và các chất chuyển hoá của nó chủ yếu được bài tiết qua đường nước tiểu, thải trừ qua phân rất thấp.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt: Không có những thay đổi lâm sàng liên quan đến dược động học của nicorandil đã được minh chứng trong nhóm người có nguy cơ cao như người cao tuổi, bệnh nhân suy gan và suy thận mạn tính.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

- *Bảo quản*: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- *Hạn dùng*: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng*: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

