

Rx PRE-LER

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Lercanidipine hydrochloride 10 mg

Thành phần tá dược: Sodium starch glycollate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, ready mix white colour, yellow oxide of iron.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, có vạch kẻ ở một mặt, mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến vừa.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khuyến cáo là một lần 10 mg mỗi ngày uống ít nhất 15 phút trước bữa ăn; có thể tăng liều đến 20 mg, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

Việc xác định liều dùng cần từ từ, vì tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể đạt được hiệu quả tối đa sau 2 tuần.

Ở một số người nếu không kiểm soát được bằng thuốc hạ áp đơn lẻ thì có thể phối hợp lercanidipine với một thuốc chẹn β -adrenoceptor, thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazide) hoặc một thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Vì đường cong liều lượng - đáp ứng là đường dốc, đạt sự ổn định với các liều từ 20 đến 30 mg, nên không chắc rằng hiệu lực sẽ được cải thiện khi dùng liều cao hơn, trong khi những tác dụng không mong muốn có thể tăng lên.

Người lớn tuổi

Mặc dù dữ liệu về dược động học và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không cần điều chỉnh liều hàng ngày, nhưng cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho người lớn tuổi.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng với bệnh nhân dưới 18 tuổi, không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

Rối loạn chức năng thận

Cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho người bị rối loạn chức năng thận nhẹ và vừa. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều khuyến cáo thông thường, nhưng cần thận trọng khi tăng liều đến 20 mg mỗi ngày.

Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng (độ lọc của cầu thận GFR < 30 ml/phút), bao gồm bệnh nhân đang thẩm phân máu.

Rối loạn chức năng gan

Cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho người bị rối loạn chức năng gan. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều khuyến cáo thông thường, nhưng cần thận trọng khi tăng liều đến 20 mg mỗi ngày. Tác dụng hạ huyết áp có thể mạnh hơn ở bệnh nhân suy gan, vì vậy



cần cân nhắc khi điều chỉnh liều dùng. Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng.

Cách dùng:

Nên dùng thuốc trước bữa ăn với lượng nước vừa đủ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với lercanidipine, với bất kỳ thuốc thuộc nhóm dihydropyridine hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Người có tắc nghẽn dòng chảy ở tâm thất trái.
- Suy tim sung huyết chưa điều trị.
- Đau thắt ngực không ổn định.
- Nhồi máu cơ tim trong vòng 1 tháng.
- Suy gan hoặc suy thận nặng.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không sử dụng biện pháp tránh thai.
- Phối hợp với chất ức chế mạnh CYP3A4
- Cyclosporin
- Nước ép bưởi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần thận trọng đặc biệt khi dùng lercanidipine cho người có hội chứng suy nút xoang (nếu không có máy tạo nhịp tim tại chỗ). Mặc dù những nghiên cứu có kiểm soát về huyết động học cho thấy không có suy giảm chức năng tâm thất, nhưng cần thận trọng ở người có rối loạn chức năng thất trái. Vài dihydropyridine tác dụng ngắn có thể gây tăng nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh tim do thiếu máu cục bộ. Mặc dù lercanidipine có tác dụng dài nhưng vẫn cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

Vài dihydropyridine có thể gây đau vùng trước ngực hay đau thắt ngực, nhưng hiếm gặp. Rất hiếm bệnh nhân có tiền sử đau thắt ngực thấy có tăng tần số, sự kéo dài hoặc mức độ nghiêm trọng của các cơn đau.

Cá biệt có gặp trường hợp bị nhồi máu cơ tim.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận

Cần thận trọng đặc biệt khi khởi đầu điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan hoặc thận nhẹ hoặc vừa. Mặc dù các đối tượng này có thể dung nạp ở liều khuyến cáo thông thường 10 mg/ngày, nhưng cần thận trọng khi tăng liều đến 20 mg mỗi ngày. Tác dụng hạ huyết áp có thể mạnh hơn ở bệnh nhân bị suy gan mức độ vừa, vì vậy cần cân nhắc khi điều chỉnh liều dùng. Không khuyến cáo dùng lercanidipine cho bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút).

Cần tránh uống rượu vì rượu có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của thuốc điều trị tăng huyết áp.

Những chất gây cảm ứng CYP3A4 như thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepine) và rifampicin có thể làm giảm nồng độ lercanidipine trong huyết tương và do đó hiệu quả của lercanidipine có thể thấp hơn mong đợi.

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

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu phù hợp cho việc sử dụng lercanidipine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu tiền lâm sàng không cho thấy tác động gây quái thai trên chuột và thỏ và khả năng sinh sản

của chuột không bị ảnh hưởng. Vì các tác động gây quái thai trên động vật được quan sát thấy với các hợp chất dihydropyridine khác, không nên dùng lercanidipine trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú

Do có tính thân dầu cao nên lercanidipine có thể phân bố vào sữa. Vì vậy, không nên sử dụng lercanidipine cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Lercanidipine không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thận trọng vì thuốc này có thể gây chóng mặt, suy nhược, mệt mỏi và buồn ngủ (hiếm khi).

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Tương tác trong chuyển hóa

Lercanidipine được chuyển hóa bởi enzym CYP3A4, do đó dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa và thải trừ của lercanidipine.

Thuốc ức chế CYP3A4

Tránh kê đơn lercanidipine cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 (như ketoconazole, itraconazole, ritonavir, erythromycin, troleandomycin).

Một nghiên cứu về tương tác thuốc với ketoconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh cho thấy có sự tăng đáng kể nồng độ lercanidipine huyết tương (AUC tăng 15 lần và C_{max} tăng 8 lần đối với dạng S-lercanidipine).

Cyclosporin

Dùng phối hợp với cyclosporin làm tăng nồng độ của cả lercanidipine và cyclosporin huyết tương. Một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy dùng cyclosporin 3 giờ sau khi dùng lercanidipine, nồng độ lercanidipine không đổi trong khi AUC của cyclosporin tăng 27%. Tuy nhiên, dùng đồng thời lercanidipine và cyclosporin gây tăng nồng độ lercanidipine huyết tương lên 3 lần và AUC của cyclosporin tăng 21%. Không nên dùng phối hợp lercanidipine với cyclosporin.

Nước ép bưởi

Giống như các dihydropyridin khác, lercanidipine nhạy cảm đối với sự ức chế chuyển hóa do nước ép bưởi, do làm tăng sinh khả dụng toàn thân và hạ huyết áp. Không nên uống lercanidipine với nước ép bưởi.

Midazolam

Với liều 20 mg uống cùng midazolam ở người tình nguyện lớn tuổi, sự hấp thu lercanidipine tăng lên khoảng 40% và tốc độ hấp thu giảm (t_{max} kéo dài từ 1,75 - 3 giờ), nồng độ của midazolam không thay đổi.

Chất cảm ứng CYP3A4

Phối hợp với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4, như thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepine) và rifampicin cần phải cân nhắc cẩn thận vì có thể làm giảm tác động hạ huyết áp và cũng cần theo dõi huyết áp thường xuyên hơn.

Digoxin

Người tình nguyện khỏe mạnh dùng digoxin sau khi uống 20 mg lercanidipine lúc bụng đói làm tăng trung bình 33% C_{max} của digoxin, trong khi AUC và độ thanh thải thận không thay đổi đáng kể. Cần theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng các dấu hiệu độc tính của digoxin khi phối hợp với lercanidipine.

Phối hợp 20 mg lercanidipine ở bệnh nhân phải điều trị lâu dài với β -methyldigoxin không gặp tương tác về dược động học.

Cimetidine

Phối hợp 800 mg cimetidin mỗi ngày với lercanidipine không làm thay đổi hàm lượng lercanidipine trong huyết tương, nhưng cần thận trọng nếu dùng liều cao hơn vì sinh khả dụng và tác dụng hạ áp của lercanidipine có thể tăng.

Fluoxetine

Nghiên cứu trên người tình nguyện tuổi 65 ± 7 về tương tác thuốc với fluoxetin (một chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4) không thấy có thay đổi gì trên lâm sàng về dược động học của lercanidipine.

Warfarin

Sử dụng đồng thời lercanidipine 20 mg lúc đói với warfarin ở người tình nguyện khỏe mạnh không làm thay đổi dược động học của warfarin.

Cơ chất của CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn cùng các cơ chất khác của CYP3A4 như terfenadine, astemizole, thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III như amiodarone, quinidine.

Rượu

Tránh dùng rượu vì có thể làm tăng tác dụng giãn mạch của thuốc hạ áp.

Metoprolol

Khi phối hợp lercanidipine với metoprolol, thuốc chẹn β được đào thải chủ yếu qua gan, sinh khả dụng của metoprolol không thay đổi trong khi của lercanidipine giảm 50%. Tác động này có thể do các thuốc chẹn β làm giảm lưu lượng máu đến gan. Vì vậy, có thể phối hợp an toàn lercanidipine với thuốc chẹn β -adrenoceptor, nhưng cần chỉnh liều.

Simvastatin

Khi lặp lại phối hợp lercanidipine 20 mg với simvastatin 40 mg, thấy AUC của lercanidipine không thay đổi đáng kể, trong khi AUC của simvastatin lại tăng 56%, và AUC của chất chuyển hóa của simvastatin còn hoạt tính là β -hydroxyacid tăng 28%. Không thấy có tương tác khi uống lercanidipine buổi sáng và simvastatin lúc chiều, như chỉ định đối với các thuốc này.

Thuốc lợi tiểu và các thuốc ức chế men chuyển angiotensin

Có thể phối hợp an toàn lercanidipine với các thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng không mong muốn được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Đánh giá tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/10.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Kết quả xét nghiệm

Rất hiếm gặp: tăng men gan trong huyết thanh có hồi phục

Rối loạn tim

Ít gặp: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, phù ngoại biên

Hiếm gặp: đau thắt ngực

Rất hiếm gặp: đau ngực, nhồi máu cơ tim, hạ huyết áp

Vài dihydropyridine có thể gây đau vùng trước ngực hay đau thắt ngực, nhưng hiếm gặp. Rất hiếm bệnh nhân có tiền sử đau thắt ngực thấy có tăng tần số, sự kéo dài hoặc mức độ nghiêm trọng của các cơn đau.

Rối loạn thần kinh

Ít gặp: đau đầu, chóng mặt

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: buồn nôn, khó tiêu, tiêu chảy, đau bụng, nôn

Rất hiếm gặp: phù đại lợi

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: đa niệu

Rất hiếm gặp: tiểu lắt nhắt

Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm gặp: ngứa

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: đau cơ

Rối loạn mạch

Ít gặp: Đò bùng

Rối loạn chung và toàn thân

Hiếm gặp: suy nhược, mệt mỏi

Rối loạn hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp: quá mẫn

Rối loạn hệ thần kinh

Hiếm gặp: buồn ngủ

Lercanidipine không cho thấy tác động bất lợi đến lượng đường trong máu hoặc mức lipid huyết thanh.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Theo kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành, một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo ở các liều 150 mg, 280 mg và 800 mg bao gồm các báo cáo với ý định tự vẫn.

Liều	Dấu hiệu/triệu chứng	Xử trí	Hiệu quả
150 mg phối hợp lượng chưa xác định rượu	Buồn ngủ	Rửa dạ dày Than hoạt tính	Hồi phục
250 mg phối hợp 5,6 mg moxonidine	Sốc tim Thiếu máu cơ tim nghiêm trọng Suy thận nhẹ	Catecholamine liều cao Furosemide Digitalis Truyền dung dịch keo	Hồi phục
800 mg	Nôn mửa Hạ huyết áp	Than hoạt tính Rửa ruột Dopamine truyền tĩnh mạch	Hồi phục

Tương tự các dihydropyridine khác, quá liều lercanidipine gây ra giãn mạch ngoại quá mức kèm hạ huyết áp rõ rệt và nhanh nhịp tim do phản xạ.

Xử trí

Trong trường hợp hạ huyết áp nặng, nhịp tim chậm và bất tỉnh, hỗ trợ tim mạch có thể hữu ích, bằng cách tiêm tĩnh mạch atropine.

Do tác dụng dược lý kéo dài của lercanidipine, cần thiết phải theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân trong ít nhất 24 giờ. Chưa có thông tin về hiệu quả của sự thẩm tách máu. Vì thuốc

có tính thân dầu cao, nên nồng độ huyết tương không chỉ ra khoảng thời gian của giai đoạn nguy hiểm và thâm tách máu có thể không có hiệu quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế calci có chọn lọc, tác dụng chủ yếu trên mạch máu, dẫn chất dihydropyridine.

Mã ATC: C08CA13

Lercanidipine thuộc nhóm dihydropyridine, là chất đối kháng calci và ức chế dòng calci xuyên màng đi vào cơ tim và cơ trơn. Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc là do tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu nên làm giảm toàn thể kháng lực ngoại biên. Mặc dầu có thời gian bán thải được động học trong huyết tương ngắn, lercanidipine lại có tác dụng hạ áp kéo dài do hệ số phân bố của thuốc trên thành mạch cao hơn trong lòng mạch máu và do tính chọn lọc mạch máu cao nên không có tác dụng bất lợi trên sức cơ bóp cơ tim.

Vì tác động giãn mạch của lercanidipine là dần dần khởi phát, nên hiếm gặp tình trạng hạ huyết áp cấp tính kèm nhịp tim nhanh do phản xạ ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Tương tự các 1,4-dihydropyridine bất đối xứng khác, tác dụng hạ áp của lercanidipine chủ yếu là do chất đối hình (S).

Ngoài các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để hỗ trợ cho các chỉ định điều trị, một nghiên cứu nhỏ khác, không kiểm soát nhưng chọn ngẫu nhiên trên bệnh nhân có tăng huyết áp nghiêm trọng (huyết áp tâm trương trung bình $114,5 \pm 3,7$ mmHg) cho thấy huyết áp trở về bình thường ở 40% trong 25 bệnh nhân với liều 20 mg mỗi ngày một lần và ở 56% trong 25 bệnh nhân với liều 10 mg mỗi ngày 2 lần. Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát, so với giả dược ở bệnh nhân tăng huyết áp tâm thu đơn độc, lercanidipine có hiệu quả làm giảm huyết áp tâm thu, từ số liệu trung bình ban đầu là $172,6 \pm 5,6$ mmHg xuống $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Với liều uống 10 - 20 mg, lercanidipine được hấp thu hoàn toàn và đạt nồng độ đỉnh tương ứng trong huyết tương là $3,3 \pm 2,09$ ng/ml và $7,66 \pm 5,9$ ng/ml, sau 1,5 - 3 giờ.

Hai chất đối hình của lercanidipine cho thấy có hàm lượng tương đương trong huyết tương: thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là như nhau, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC, tính trung bình, cao hơn 1,2 lần đối với chất đối hình (S), nhưng thời gian bán thải của cả 2 chất này cơ bản là như nhau. Không thấy có sự chuyển đổi qua lại giữa 2 chất này trong cơ thể.

Do sự chuyển hóa lần đầu cao nên sinh khả dụng tuyệt đối của lercanidipine uống khoảng 10% ở bệnh nhân khi ăn no, tỷ lệ này giảm 1/3 ở người tình nguyện khỏe mạnh uống lúc bụng đói.

Nồng độ lercanidipine trong huyết tương khi dùng đường uống không tỷ lệ thuận với liều dùng (được động học không tuyến tính). Sau khi dùng liều 10, 20 và 40 mg, nồng độ đỉnh đạt theo tỷ lệ 1:3:8 và diện tích dưới đường cong đạt tỷ lệ 1:4:18, kết quả này là do chuyển hóa lần đầu của thuốc. Điều này chứng tỏ sinh khả dụng tăng lên khi tăng liều.

Sinh khả dụng sau khi uống lercanidipine sẽ tăng lên 4 lần khi uống lercanidipine 2 giờ sau một bữa ăn giàu chất béo. Vậy cần uống lercanidipin trước bữa ăn.

Phân bố

Lercanidipine phân bố nhanh và nhiều từ huyết tương vào các mô và cơ quan. Tỷ lệ lercanidipin gắn kết với protein huyết thanh lớn hơn 98%. Vì hàm lượng protein trong huyết tương giảm đi ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan/thận nặng, nên dạng tự do của thuốc có thể tăng lên.

Chuyển hóa

Lercanidipine bị chuyển hóa mạnh bởi CYP3A4; và không tìm thấy lercanidipine trong nước tiểu hoặc phân. Lercanidipine bị chuyển đổi chủ yếu thành các chất chuyển hóa bất hoạt và khoảng 50% liều dùng bị thải ra nước tiểu.

Thí nghiệm *in vitro* với microsom gan người cho thấy lercanidipine có tác dụng ức chế một phần CYP3A4 và CYP2D6, với nồng độ gấp 160 và 40 lần cao hơn nồng độ đỉnh trong huyết tương với liều 20 mg. Hơn nữa, nghiên cứu về tương tác trên người cho thấy lercanidipine không làm thay đổi hàm lượng trong huyết tương của midazolam hoặc của metoprolol. Vì vậy, với liều điều trị, lercanidipine không có tác dụng ức chế sự chuyển hoá sinh học của các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2D6.

Thải trừ

Thuốc được đào thải chủ yếu nhờ chuyển hóa sinh học. Thời gian bán hủy trung bình là 8 - 10 giờ, nhưng tác dụng điều trị kéo dài 24 giờ, do tính gắn kết mạnh với màng lipid. Không thấy có tích lũy thuốc khi lặp lại liều dùng nhiều lần.

Người lớn tuổi, bệnh nhân suy gan và suy thận

Ở bệnh nhân lớn tuổi và ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan/thận nhẹ đến trung bình, dược động học của lercanidipine cho thấy tương đương so với khi quan sát trên dân số bệnh nhân; nhưng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận nặng hoặc bệnh nhân phụ thuộc vào thẩm tách máu cho thấy hàm lượng thuốc trong máu cao hơn (khoảng 70%). Với bệnh nhân tổn thương gan trung bình hoặc nặng, sinh khả dụng toàn thân của lercanidipine tăng lên, vì thuốc thường chuyển hoá mạnh qua gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại: PRECISE CHEMIPHARMA PVT. LTD.

Địa chỉ: Gut No. 215/1 & 215/2, Khatwad Phata, At Post Talegaon,
Taluka Dindori, Nashik 422202, Maharashtra State, Ấn Độ.

Đại diện cơ sở đăng ký thuốc

(Ký & đóng dấu)



Họ tên: Nguyễn Thị Hồ Lan

Chức danh: Phó giám đốc

CÔNG TY TNHH Y TẾ CÁNH CỬA VIỆT