

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 01 / 08 / 2019



SDK/ Reg No:
Số lô SX/ Lot.No:
NSX/ Mfg. date:
HD/ Exp. date:

Rx Thuốc kê đơn

CILIDAMIN 5

Cilnidipin 5 mg

Hộp 10 vỉ 10 viên nén bao phim

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Cilnidipin 5 mg

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Tiêu chuẩn: TCS.

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
Sản xuất tại: Công ty CP Dược VTTT Hà Nam
Cụm CN Hoàng Đồng, Duy Tiên, Hà Nam

Rx Prescription drug

CILIDAMIN 5

Cilnidipine 5 mg

Box of 10 blister of 10 coated tablets

Composition: Each coated tablet contains:
Cilnidipine 5 mg

Indications, contraindications, dosage, administration and other information:
See the leaflet enclosed.

Specification: In-House.

Storage: Keep in a dry place, protected from light, temperature below 30°C.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE FOLLOWING INSTRUCTIONS BEFORE USE

Manufactured by: Hà Nam Medicines JSC
Hoàng Đồng Industrial Zone, Duy Tiên, Hà Nam

GMF-WHO



The image shows a close-up of a box for CILDAMIN 5. The box features a repeating pattern of the brand name "CILDAMIN 5" and the dosage "Cilnidipin 5 mg" in a blue, sans-serif font. The text is oriented diagonally across the box. In the top right corner, there is a small white label with the text "Số QSH 161" and "Hà Nam" below it. The background of the box is white with a subtle, repeating pattern of the brand name and dosage.

GMP-WHO

CILIDAMIN 5

Cilnidipin 5 mg

Hộp 5 vỉ 10 viên nén bao phim

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Cilnidipin..... 51

5 mg

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

duchi 30°C.

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Sản xuất tại: City CP Dược VTTYT Hà Nam

Cục CN Hoàng Đông, Duy Tiến, Hà Nam

R_x Prescription drug

GMP-WHO

CILIDAMIN 5

Cilnidipine 5 mg

Box of 5 blister of 10 coated tablets

Composition: Each coated tablet contains:
Cilindipine..... 5 mg

5 mg

administration and other information:

See the leaflet enclosed

Specification: In-House.

Storage: Keep in a dry place, protected from light, temperature below 30°C.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

READ THE FOLLOWING INSTRUCTIONS BEFORE USE

Manufactured by: Ha Nam Medicines JSC

Hoang Dong Industrial Zone, Duy Tien, Ha Nam



Specification: In-House.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE FOLLOWING INSTRUCTIONS BEFORE USE**

Manufactured by: Ha Nam Medicines JSC
Hoang Dong Industrial Zone, Duy Tien, Ha Nam



GMP-WHO

CILIDAMIN 5

Cilnidipin 5 mg

Hộp 2 vị 10 viên nén bao phim

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Clinidipin 5 mg

5 mg

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Triệu chứng: TCCS.

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

ĐỂ XA TẮM TAY THÈM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Sản xuất tại: Cty CP Dược VTTYT Hà Nam

Cục CN Hoàng Đình, Duy Tiên, Hà Nam

Rx Prescription drug

GMP-WHC

CILIDAMIN 5

Cilnidipine 5 mg

SDK/ Reg No:
Số lô SX/ Lot.No:
NSX/ Mfg. date:
HD/ Exp. date:

Box of 2 blister of 10 coated tablets

Composition: Each coated tablet contains:
Cilnidipine 5 mg

Indications, contraindications, dosage

administration and other information;
See the leaflet enclosed.

Specification: In-House.

Storage: Keep in a dry place, protected from light, temperature below 30°C.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Manufactured by: Ha Nam Medicines JSC

Hoang Dong Industrial Zone, Duy Tien, Ha Nam

Rx Thuốc kê đơn



CILIDAMIN 5

Cilnidipin 5mg

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Cilnidipin.....5 mg

Tá dược: povidon K30, lactose monohydrat, avicel PH101, natri croscarmellose, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose E6, hydroxypropyl methyl cellulose E15, polyethylen glycol 6000, titan dioxid, talc.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim màu trắng, hai mặt viên lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ × 10 viên.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc có tác dụng điều trị cao huyết áp.

Mã ATC: C08CA14

Ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua màng tế bào của cơ trơn mạch máu, do đó cơ trơn mạch máu giãn ra gây giãn mạch, hạ huyết áp.

1. Tác dụng hạ huyết áp

- Trong mô hình về tăng huyết áp trên động vật (chuột cống tăng huyết áp tự phát, chuột cống và chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, chuột cống tăng huyết áp do muối DOCA và chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy), một liều đơn cilnidipin dùng đường uống cho thấy tác dụng hạ huyết áp từ từ và kéo dài phụ thuộc liều 1mg/kg hoặc cao hơn. Ngược lại, nó cho thấy tác dụng hạ huyết áp yếu ở chuột cống có huyết áp bình thường. Thời gian tác dụng không kéo dài khi dùng một liều cao quá mức. Ở chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, cilnidipin cho thấy tác dụng tăng lên khi được dùng đồng thời với một thuốc chẹn β hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin.



- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy và ở chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, các liều cilnidipin lặp lại dùng đường uống có tác dụng làm hạ huyết áp ổn định mà không cho thấy sự giảm dần. Ngừng dùng cilnidipin không gây hồi ứng về huyết áp.
- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tỉnh táo và không bị kiềm chế, cilnidipin không làm tăng nhịp tim trong khi hạ huyết áp. Cilnidipin không làm tăng nồng độ noradrenalin huyết tương trong khi hạ huyết áp, cũng không làm giảm đáng kể nồng độ này như đã gây ra do thuốc phong bế adrenergic guanethidine sulfat). Cilnidipin không gây hạ huyết áp tư thế đứng, mặc dù thuốc phong bế hạch (pentolinium) đã gây ra trong nghiệm pháp bàn nghiêng (tilt test) sử dụng ở thỏ.
- Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, một liều đơn cilnidipin mỗi ngày dùng đường uống cho thấy tác dụng hạ huyết áp được duy trì trong 24 giờ và vẫn còn rõ rệt vào sáng sớm hôm sau. Phân tích phổ năng lượng của các khoảng R-R trong điện tâm đồ 24 giờ đã phát hiện là cilnidipin không làm tăng hoạt tính giao cảm hoặc nhịp tim ở dạng đáp ứng phản xạ đối với sự giảm huyết áp.

2. Tác dụng ức chế trên đáp ứng tăng huyết áp gây ra do stress

- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tỉnh táo và không bị kiềm chế, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp và nồng độ norepinephrin trong huyết tương gây ra do stress lạnh. Cilnidipin còn ức chế sự tăng huyết áp gây ra do stress phản lực không khí (stress tinh thần) ở chuột cống.
- Ở những người nam tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh có huyết áp tăng 20% hoặc cao hơn trong thử nghiệm stress lạnh, cilnidipin đã ức chế sự tăng huyết áp gây ra do stress lạnh.

3. Tác dụng ức chế trên đáp ứng gây ra do kích thích giao cảm

- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát được chọc tủy sống, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp gây ra do kích thích giao cảm bằng điện.
- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát với động mạch mạc treo ruột được cô lập và truyền dịch, cilnidipin cũng ức chế sự phóng thích norepinephrin gây ra do kích thích giao cảm điện.

4. Tác dụng trên tuần hoàn não

- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát, cilnidipin không làm giảm lưu lượng máu não ngay cả khi dùng liều làm giảm huyết áp 30 – 40% ở chuột cống. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não vẫn được duy trì ngay cả khi huyết áp giảm thuốc.
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp có kèm thêm bệnh mạch máu não, lưu lượng máu não vẫn được duy trì trong khi huyết áp được giảm xuống.

5. Tác dụng trên chức năng tim

- Ở chó, cilnidipin làm giảm nhịp tim và cơ cơ tim ở các liều cao hơn gây tăng lưu lượng máu động mạch.
- Ở chó được gây mê mở ngực, cilnidipin làm giảm sự tiêu thụ oxy của cơ tim ở liều gây hạ huyết áp. Tại thời điểm này, cilnidipin không gây nhịp tim nhanh, cũng không ảnh hưởng đến sự co bóp của tim.
- Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin không ảnh hưởng đến nhịp tim trong khi huyết áp giảm, và ở những bệnh nhân có tỷ lệ tim – ngực (CTR) bất thường, cilnidipine làm cải thiện tỷ lệ tim – ngực.

6. Tác dụng trên chức năng thận

- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát được gây mê, cilnidipin làm tăng thể tích nước tiểu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc của cầu thận ở liều gây hạ huyết áp. Cilnidipine cũng làm tăng thể tích nước tiểu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc của cầu thận khi chức năng thận bị giảm do endothelin.
- Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin làm giảm chỉ số xơ vữa động mạch và lipid peroxid trong huyết thanh.

7. Tác dụng trên rối loạn tim mạch liên quan với tăng huyết áp

- Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quy, một liều đơn cilnidipin hàng ngày đã ngăn chặn sự xuất hiện đột quy và cải thiện tỷ lệ sống sót. Ngoài ra, cilnidipin còn làm giảm sự phì đại tim (trọng lượng tim tăng), dày thành thất trái, xơ hóa cơ tim và các tổn thương ở thận. Hơn nữa, cilnidipin còn làm giảm sự dày lớp giữa của thành động mạch vành và làm giảm hàm lượng calci trong động mạch chủ.
- Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin làm giảm chỉ số xơ vữa động mạch và lipid peroxid trong huyết thanh.

8. Cơ chế tác dụng

Các dữ liệu thực nghiệm cho thấy cilnidipin gắn kết với các vị trí gắn dihydropyridin của kênh calci phụ thuộc điện thế type L và ức chế dòng Ca^{2+} đi vào màng tế bào của cơ trơn mạch máu qua kênh này (in vitro trên thỏ). Do đó cơ trơn mạch máu giãn ra, gây giãn mạch. Qua cơ chế này, cilnidipin được xem là có tác dụng làm hạ huyết áp.

Cilnidipin ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua kênh calci phụ thuộc điện thế type N ở màng tế bào thần kinh giao cảm. Sự ức chế dòng Ca^{2+} đi vào qua kênh calci phụ thuộc điện thế type N đã được quan sát thấy trong một phạm vi nồng độ thuốc tương tự như nồng độ ức chế kênh Ca^{2+} phụ thuộc điện thế type L (in vitro trên chuột cống).

Do đó, sự phóng thích norepinephrin từ đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm bị ức chế. Cilnidipin được cho là ức chế sự tăng nhịp tim phản xạ có thể qua trung gian sự hoạt hóa giao cảm sau giảm huyết áp và ức chế tăng huyết áp liên quan với stress qua cơ chế này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

1. Nồng độ thuốc trong huyết tương

Khi dùng một liều đơn Cilnidipin 5 mg đường uống cho 6 người nam tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) được ghi nhận tương ứng là 4,7 ng/mL, và diện tích dưới đường cong (AUC_{0-24}) tương ứng là 23,7 ng•giờ/mL.

Khi dùng lặp lại một liều 10 mg Cilnidipin trong vòng 7 ngày, 1 lần/ngày cho 6 người nam khỏe mạnh, các thông số dược động học được biểu thị dưới bảng dưới đây:

Thông số Ngày dùng thuốc	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (giờ)	$T_{1/2} (\alpha)$ (giờ)	$T_{1/2} (\beta)$ (giờ)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•giờ/mL)
Ngày thứ nhất	9,5±1,6	2,8±1,0	1,0±0,2	5,2±2,0	51,4±12,7
Ngày thứ tư	13,5±5,0	3,7±0,8	-	-	101,8±29,0
Ngày thứ bảy	16,5±7,9	3,0±1,3	1,1±0,6	8,1±2,7	95,5±34,5

Dược động học của thuốc cũng được đánh giá trên những người suy giảm chức năng thận (creatinin huyết thanh: 1,5-3,1 mg/dl) sau khi dùng một liều đơn 10 mg đường uống ở bệnh nhân tăng huyết áp, và không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về dữ liệu dược động học của thuốc so với dữ liệu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Việc dùng lặp lại thuốc này đường uống với liều 10mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận không gây ra sự khác biệt về dữ liệu dược động học so với dữ liệu ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

2. Chuyển hóa và thải trừ

Người ta cho rằng đường chuyển hóa chính của Cilnidipin là sự khử hóa nhóm methyl của nhóm methoxyethyl, tiếp theo là sự thủy phân ester cinnamyl và oxy hóa vòng dihydropyridin. CYP3A4 được cho là liên quan chủ yếu và CYP2C19 liên quan vào một phần sự khử methyl của nhóm methoxyethyl.

Khi dùng lặp lại một liều đơn Cilnidipin 10 mg, 1 lần/ ngày trong 7 ngày cho những người nam tình nguyện khỏe mạnh, không có hợp chất Cilnidipin dạng không chuyển hóa được thải trừ nhưng 5,2% liều dùng được đào thải ra ngoài dưới dạng các chất chuyển hóa.

Một nghiên cứu in-vitro cho thấy lượng Cilnidipin liên kết với protein huyết thanh là 99,3%.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp.

CÁCH DÙNG

Thuốc dùng đường uống.

LIỀU DÙNG

Người lớn: thông thường dùng liều 5-10 mg Cilnidipin đường uống, 1 lần/ngày sau bữa ăn sáng. Liều dùng có thể được điều chỉnh theo tuổi và triệu chứng của bệnh nhân. Có thể tăng liều lên 20 mg/lần/ngày nếu đáp ứng đối với thuốc là không đủ.

Người cao huyết áp nặng: dùng liều 10-20 mg đường uống, 1 lần/ngày sau bữa ăn sáng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng đang mang thai
Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

THẬN TRỌNG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Cần thận trọng khi dùng Cilnidipin ở những bệnh nhân sau đây:

- (1) Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng [Nồng độ thuốc trong máu có thể tăng lên].
- (2) Người cao tuổi: Khi điều trị cho người cao tuổi nên bắt đầu dùng liều thấp (5 mg) và chú ý theo dõi cẩn thận.
- (3) Phụ nữ cho con bú.
- (4) Trẻ sơ sinh, trẻ sinh thiếu cân, trẻ nhỏ do chưa đủ dữ liệu nghiên cứu.
- (5) Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các thuốc kháng Canxi.

Chế phẩm có chứa đường lactose, thận trọng trên các bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa, dung nạp đường.

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4, CYP2C19

Sự tương tác xảy ra khi sử dụng đồng thời các thuốc sau:

- Các thuốc hạ huyết áp: có thể làm giảm huyết áp quá mức do tác dụng hiệp đồng.
 - Cimetidin: được cho là làm tăng hấp thu của các thuốc ức chế Canxi do Cimetidin làm giảm lưu lượng máu trong gan và ức chế enzym chuyển hóa microsom gan.
 - Digoxin: khi sử dụng cùng Cilnidipin làm tăng nồng độ của Digoxin trong máu. Các triệu chứng ngộ độc Digoxin bao gồm: buồn nôn, nôn, nhức đầu, rối loạn thị giác, rối loạn nhịp tim...)
- Cần giảm liều nếu cần thiết.

- Rifampicin: giảm tác dụng của các thuốc chẹn kênh Calci do Rifampicin cảm ứng enzym (CYP450), thúc đẩy chuyển hóa các chất chẹn kênh Calci.
- Thuốc kháng nấm nhóm azol, itraconazol, miconazol: có khả năng làm tăng nồng độ thuốc trong máu do các thuốc chống nấm ức chế enzym CYP3A4 là enzym chuyển hóa Cilnidipin.
- Nước bưởi: làm tăng nồng độ thuốc trong máu do thành phần có trong nước ép bưởi làm ức chế CYP3A4 là enzym chuyển hóa Cilnidipin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ XỬ TRÍ

- Rối loạn chức năng gan, vàng da kèm theo tăng nồng độ AST (GOT), ALT (GPT) có thể xảy ra, cần theo dõi một cách cẩn thận, và nếu quan sát thấy có bất thường, ngừng thuốc.
- Giảm tiểu cầu (thấp hơn 1%): khi có hiện tượng giảm tiểu cầu xảy ra, ngừng thuốc ngay lập tức.

Tác dụng phụ khác:

Cơ quan	Biểu hiện	Tần số
Gan	Tăng AST (GOT), ALT (GPT), tăng LDH	0,1-5%

	Tăng ALP	< 0,1%
Thận	Tăng creatinin, nồng độ ure, protein niệu dương tính	0,1-5%
	Có lắng cặn trong nước tiểu	< 0,1%
Tâm thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt, đau cứng vai	0,1-5%
	Buồn ngủ, mất ngủ, tay chân run, hay quên	< 0,1%
	Tê tay chân	Không xác định
Cơ quan tuần hoàn	Huyết áp giảm, điện tâm đồ bất thường (ST giảm, T sóng đảo ngược), người nóng ran	0,1-5%
	Đau ngực, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, cảm giác lạnh, tăng cường đánh trống ngực	<0,1%
	Nhịp tim chậm	Không xác định
Tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, đau bụng	0,1-5%
	Táo bón, cảm giác chướng bụng, khô miệng, sung huyết nướu, ợ nóng, tiêu chảy	<0,1%
Dị ứng	Phát ban	0,1-5%
	Mẩn đỏ, cảm giác ngứa	<0,1%
	Nhạy cảm nhẹ	Không xác định
Máu	Sự thay đổi bạch cầu, bạch cầu trung tính, hemoglobin	0,1-5%
	Sự thay đổi số lượng tế bào hồng cầu, hematocrit, lympho	<0,1%
Khác	Phù (mắt, chi dưới), đau bụng, tăng nồng độ cholesterol huyết thanh, thay đổi CK (CPK), acid uric	0,1-5%
	Rối loạn tiêu hóa, khô mắt, ho	<0,1%
	Ù tai	Không xác định

* Chú ý: nếu các triệu chứng này ngày càng nặng thì nên ngừng thuốc
 Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng
 không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Đặc tính dược động học

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều Cilnidipin gây hạ huyết áp quá mức. Nếu hạ huyết áp rõ rệt, cần tiến hành các biện pháp thích hợp như nâng cao chi dưới, điều trị truyền dịch và dùng các thuốc tăng huyết áp. Do thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao nên khó xử trí quá liều bằng thẩm phân máu.

Theo dõi người bệnh liên tục.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không có.

BẢO QUẢN

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.
Đề xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

KHÔNG DÙNG THUỐC KHI QUÁ HẠN SỬ DỤNG IN TRÊN BAO BÌ

CƠ SỞ SẢN XUẤT

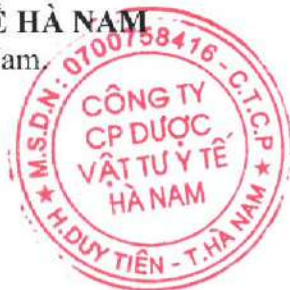
CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM

Cụm CN Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Ngọc Anh



[Handwritten signature]