

Rx *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CILNIDIPIN BOSTON 20

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim **CILNIDIPIN BOSTON 20** có chứa:

– *Thành phần hoạt chất:*

Cilnidipin 20 mg

– *Thành phần tá dược:* Cellulose vi tinh thể (type 112), natri croscarmellose, povidon K30, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, opadry QX white^(*).

^(*): Thành phần Opadry QX white: macrogol (PEG) polyvinyl alcohol graft copolymer, talc, titanium dioxide, glycerol monocaprylocaprate, polyvinyl alcohol.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén dài, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc chữ BOSTON, một mặt có khắc gạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn: Uống 5 - 10 mg x 1 lần/ngày sau bữa sáng. Có thể hiệu chỉnh liều tùy vào lứa tuổi và triệu chứng của bệnh nhân. Nếu không đạt được đủ hiệu quả, có thể tăng liều lên đến 20 mg x 1 lần/ngày.

Đối với trường hợp tăng huyết áp trầm trọng, nên sử dụng liều 10 – 20 mg x 1 lần/ ngày, sau bữa sáng

Trẻ em

Chưa có nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở đối tượng trẻ em.

Người cao tuổi

Bắt đầu ở liều thấp, ví dụ: 5 mg x 1 lần/ngày, sau bữa ăn sáng và thận trọng khi sử dụng.

Cách dùng

Dùng đường uống. Chỉ nên sử dụng 1 lần duy nhất trong ngày, sau bữa sáng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cilnidipin ở những bệnh nhân sau đây:

- Phụ nữ có thai hoặc có khả năng đang mang thai
- Bệnh nhân bị quá mẫn với cilnidipin hoặc các thành phần khác của thuốc (xem *Thành phần*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng quan trọng

Đã có báo cáo về việc triệu chứng có thể trở nên nặng hơn khi ngừng sử dụng thuốc chẹn kênh calci đột ngột, do vậy, nếu cần phải ngừng thuốc nên giảm liều từ từ. Nếu cần phải ngừng cilnidipin sau khi dùng liều 5 mg x 1 lần/ ngày, cần xem xét các biện pháp khác như chuyển sang thuốc khác.

Cần chỉ dẫn bệnh nhân không ngừng sử dụng thuốc này mà không có sự hướng dẫn của bác sĩ

Đối tượng đặc biệt

Cần thận trọng khi sử dụng cilnidipin ở những bệnh nhân sau:

Bệnh nhân có tiền sử có các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng với các thuốc chẹn kênh calci

Không có dữ liệu do bị loại ra khỏi nghiên cứu lâm sàng.

Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng

Nồng độ thuốc trong máu có thể tăng lên.

Trẻ em

Không có nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên đối tượng trẻ em.

Người cao tuổi

Nên bắt đầu ở liều thấp và sử dụng thận trọng do có thể xảy ra giảm huyết áp quá mức.

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

Phụ nữ mang thai

Không sử dụng cilnidipin cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng đã mang thai. Các thí nghiệm ở động vật (chuột) cho thấy độc tính trên thai nhi, kéo dài thời gian thai nghén và thời gian lúc sinh.

Phụ nữ cho con bú

Cần chú ý xem xét lợi ích điều trị và lợi ích cho con bú để cân nhắc có tiếp tục cho bú tiếp hay không. Các thí nghiệm ở động vật (chuột) cho thấy cilnidipin được tiết vào sữa.

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

Cần cẩn thận khi vận hành các máy móc nguy hiểm, làm việc trên cao, lái xe vì tác dụng hạ huyết áp có thể gây chóng mặt.

TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Cilnidipin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4.

Phối hợp cần sử dụng thận trọng

Thuốc phối hợp	Triệu chứng lâm sàng	Cơ chế/yếu tố nguy cơ
Các thuốc chống tăng huyết áp khác	Hạ huyết áp quá mức	Tương tác cộng hợp hoặc hiệp đồng tác dụng.
Digoxin	Các thuốc chẹn kênh calci khác như nifedipin đã được báo cáo làm tăng nồng độ digoxin trong máu. Nếu quan sát thấy các triệu chứng độc tính của	Cơ chế của tương tác này chưa được giải thích đầy đủ, nhưng có thể là do làm giảm

10
C
C
DU
VI
24

Thuốc phối hợp	Triệu chứng lâm sàng	Cơ chế/yếu tố nguy cơ
	digoxin (buồn nôn, nôn, đau đầu, bất thường trên thị giác, loạn nhịp..., tùy theo triệu chứng cần có các biện pháp thích hợp như điều chỉnh liều digoxin hoặc ngừng sử dụng cilnidipin.	độ thanh thải của digoxin ở thận và ngoại thận.
Cimetidin	Đã có báo cáo làm gia tăng tác động của các thuốc chẹn kênh calci khác	Cimetidin làm giảm lưu lượng máu qua gan và làm ức chế các enzym chuyển hóa các thuốc chẹn kênh calci ở microsome ở gan, trong khi đó lại làm giảm acid ở dạ dày và làm tăng độ hấp thu của các thuốc chẹn kênh calci.
Rifampicin	Đã có báo cáo làm giảm tác động của các thuốc chẹn kênh calci khác	Rifampicin cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan (cytocom P-450) làm tăng quá trình chuyển hóa các thuốc chẹn kênh calci và tăng độ thanh thải.
Thuốc kháng nấm nhóm azol • Itraconazol • Miconazol, ...	Làm tăng nồng độ của cilnidipin trong máu	Các thuốc kháng nấm nhóm azol ức chế enzym chuyển hóa CYP3A4 của cilnidipin.
Nước ép bưởi chùm	Làm tăng nồng độ của cilnidipin trong máu	Cơ chế chi tiết của tương tác này vẫn còn chưa biết, có thể do nước ép bưởi chùm ức chế enzym chuyển hóa CYP3A4 của cilnidipin.

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

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo quy định sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn gan mật	Chưa rõ	Suy giảm chức năng gan kèm theo tăng nồng độ AST, ALT, γ -GTP; vàng da.
	Ít gặp	Tăng nồng độ AST, ALT, LDH
	Hiếm gặp	Tăng nồng độ Al-P.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Biến động số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính và hemoglobin
	Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu. Biến động số lượng hồng cầu, hematocrit, bạch cầu ái toan, bạch cầu lympho.

Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Tăng creatinin máu, tăng BUN (nồng độ nitơ trong ure), protein niệu, đa niệu.
	Hiếm gặp	Nước tiểu lắng cặn dương tính, glucose niệu.
Rối loạn hệ thống tâm – thần kinh	Ít gặp	Đau đầu, đau đầu nặng, chóng mặt, xây xẩm, đau cứng vai.
	Hiếm gặp	Buồn ngủ, mất ngủ, run, hay quên
	Chưa rõ	Tê cóng
Rối loạn hệ tim mạch	Ít gặp	Đỏ bừng, đánh trống ngực, cảm giác nóng, điện tâm đồ bất thường (ST chênh xuống, đảo ngược sóng T), hạ huyết áp
	Hiếm gặp	Đau ngực, tăng chỉ số tim ngực, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, cảm giác lạnh
	Chưa rõ	Ngoại tâm thu, chậm nhịp tim
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Buồn nôn/ nôn, đau bụng
	Hiếm gặp	Táo bón, đầy hơi, khô miệng, dầy nước, ợ chua, tiêu chảy
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, phù (phù mắt, phù chân),
	Hiếm gặp	Ngứa, mẩn đỏ
	Chưa rõ	Nhạy cảm ánh sáng
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Khô mắt, kích ứng đỏ mắt
Rối loạn chuyển hóa và nội tiết	Ít gặp	Tăng cholesterol huyết thanh, biến động CK, biến động nồng độ acid uric, biến động nồng độ kali huyết thanh, biến động nồng độ phospho huyết thanh.
	Hiếm gặp	Biến động đường huyết lúc đói, biến động protein toàn phần, biến động nồng độ calci huyết thanh, biến động chỉ số CRP
Rối loạn toàn thân	Ít gặp	Khó chịu chung.
	Hiếm gặp	Yếu ớt, vị giác bất thường, ho

13. 4 M 14

	Chưa rõ	Ừ tai
--	---------	-------

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại được nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

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

- *Quá liều:* Không có thông tin.
- *Cách xử trí:* Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm thuốc chặn kênh calci.

Mã ATC: C08CA14.

Cơ chế hoạt động

Cilnidipin gắn lên vùng ức chế dihydropyridin của kênh calci cổng điện thế type L có mặt ở màng tế bào cơ trơn mạch máu và ngăn chặn dòng Ca^{2+} từ kênh calci (Thử nghiệm *in-vitro* ở thỏ). Cilnidipin được cho rằng làm thư giãn, giãn cơ trơn mạch máu và có tác dụng chống tăng huyết áp.

Ngoài ra, cilnidipin còn ngăn chặn dòng Ca^{2+} từ kênh calci cổng điện thế type N có mặt ở màng tế bào của thần kinh giao cảm. Hơn nữa, 2 loại kênh calci type L và type N đều bị chặn ở cùng khoảng nồng độ (nghiên cứu *in-vitro* ở thỏ).

Kết quả cho thấy, thông qua ức chế giải phóng noradrenalin từ các đầu tận dây thần kinh giao cảm sẽ gây ra tăng nhịp tim trong quá trình hạ huyết áp do tăng hoạt động của thần kinh giao cảm và ngăn chặn sự điều hòa huyết áp khi xuất hiện stress.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng chống tăng huyết áp

Cilnidipin có tác dụng phụ thuộc liều từ khi uống liều duy nhất từ 1 mg/kg ở nhiều mô hình bệnh tăng huyết áp như: chuột cống tăng huyết áp tự phát, chuột cống và chó tăng huyết áp thận, chuột cống tăng huyết áp do muối DOCA (Deoxycorticosteron acetat) và chuột cống tăng huyết áp đột quỵ tự phát (SHRSP) và cho thấy tác dụng chống tăng huyết áp chậm, kéo dài. Mặt khác, tác dụng chống tăng huyết áp yếu trên chuột có huyết áp bình thường. Cilnidipin cho thấy tác dụng cộng hợp khi dùng chung với các thuốc chặn thụ thể β , ức chế men chuyển angiotensin ở chó tăng huyết áp thận.

Cilnidipin cho thấy tác dụng chống tăng huyết áp ổn định sau khi lặp lại liều đường uống ở chuột cống tăng huyết áp đột quỵ và chó tăng huyết áp thận mà không cho thấy giảm tác động do uống lặp lại cũng như hiện tượng dội ngược huyết áp liên quan đến việc ngưng thuốc.

Cilnidipin không cho thấy sự gia tăng nhịp tim khi hạ huyết áp trong một nghiên cứu liều duy nhất ở chuột cống tăng huyết áp tự phát không được gây mê, không bị kiềm chế. Ngoài ra, không thấy tăng noradrenaline huyết tương khi hạ huyết áp, và không thấy giảm noradrenaline huyết tương khi dùng thuốc cường giao cảm (guanethidin sulfat). Ở thỏ, không cho thấy huyết áp giảm do nghiêng (tư thế nghiêng) khi quan sát với thuốc chặn hạch tự động (pentolinium).



Liều đường uống 1 lần/ ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn duy trì được tác dụng chống tăng huyết áp trong 24 giờ và quan sát thấy có tác dụng chống tăng huyết áp tuyệt đối ngay cả vào buổi sáng sớm. Hơn nữa, phân tích biến động nhịp tim (khoảng RR) trong 24 giờ cho thấy không tăng hoạt động thần kinh giao cảm liên quan hạ huyết áp cũng như không tăng nhịp tim.

Ức chế đáp ứng tăng huyết áp do stress

Cilnidipin ngăn chặn sự tăng huyết áp và sự tăng nồng độ noradrenalin trong huyết tương khi xảy ra stress do lạnh và cũng ngăn chặn sự tăng huyết áp khi có stress do phản lực không khí (stress tinh thần) ở chuột cống.

Ở người tình nguyện nam giới khỏe mạnh có huyết áp tăng 20% hoặc cao hơn được gây ra bởi stress do lạnh, cilnidipin đã ức chế đáp ứng tăng huyết áp này.

Tác dụng ức chế trên đáp ứng tăng huyết áp do kích thích giao cảm bằng điện

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát được chọn tùy sống, cilnidipin ức chế đáp ứng 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 giải phóng norepinephrin do kích thích giao cảm bằng điện

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 hạ huyết áp 30 – 40%. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não vẫn được duy trì tốt ngay cả khi huyết áp giảm xuống. Ở bệnh nhân tăng huyết áp có biến chứng bệnh mạch máu não, lưu lượng máu não vẫn được duy trì trong khi huyết áp được giảm xuống

Tác dụng trên chức năng tim

Ở chó, cilnidipin làm giảm nhịp tim và co cơ tim ở các liều cao hơn liều gây tăng lưu lượng máu động mạch

Ở chó được gây mê mờ ngực, cilnidipin làm giảm sự tiêu thụ oxy của cơ tim ở liều gây hạ huyết áp. Trong thời gian này, cilnidipin không gây nhịp tim nhanh, cũng không ảnh hưởng đến sự co bóp của cơ tim.

Cilnidipin không ảnh hưởng lên nhịp tim trong quá trình hạ huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn.

Tác dụng trên thận

Ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, chức năng thận không bị ảnh hưởng trong quá trình hạ huyết áp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Liều duy nhất: Nồng độ tối đa C_{max} của liều duy nhất cilnidipin 5 mg, 10 mg, 20 mg ở 6 tình nguyện viên nam giới khỏe mạnh lần lượt là 4,7 ng / mL, 5,4 ng / mL, 15,7 ng / mL; diện tích dưới đường cong trong 24 giờ $AUC_{0 \rightarrow 24}$ tương ứng lần lượt là 23,7 ng • giờ / mL, 27,5 ng • giờ / mL, 60,1 ng • giờ / mL . Cả 2 thông số đều tăng phụ thuộc liều.

Uống lặp lại: Các thông số dược động của tình nguyện viên nam giới khỏe mạnh được theo dõi khi uống liều cilnidipin 10 mg. Sau 4 ngày, nồng độ thuốc đạt đến trạng thái ổn định và không quan sát thấy hiện tượng tích lũy

	C_{max} (ng / mL)	T_{max} (giờ)	$t_{1/2} (\alpha)$ (giờ)	$t_{1/2} (\beta)$ (giờ)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng • giờ / mL)
--	------------------------	--------------------	-----------------------------	----------------------------	---

Ngày 1	9,5 ± 1,6	2,8 ± 1,0	1,0 ± 0,2	5,2 ± 2,0	51,4 ± 12,7
Ngày 4	13,5 ± 5,0	3,7 ± 0,8	-	-	101,8 ± 29,0
Ngày 7	16,5 ± 7,9	3,0 ± 1,3	1,1 ± 0,6	8,1 ± 2,7	95,5 ± 34,5
(Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn)					

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết protein huyết thanh người *in vitro* là 99,3%.

Chuyển hóa

Dựa trên những chất chuyển hóa được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu ở những người tình nguyện nam giới khỏe mạnh, người ta cho rằng con đường chuyển hóa của cilnidipin là demethyl hóa nhóm methoxyethyl sau khi thủy phân nhóm cinnamyl ester và oxy vòng dihydropyridin. CYP3A4 được cho là enzyme chính tham gia phản ứng demethyl hóa nhóm methoxyethyl và CYP2C19 thì tham gia một phần.

Tác dụng chặn kênh calci của dạng demethyl hóa của nhóm methoxyethyl chỉ bằng 1/100 hoạt tính của dạng không đổi (nghiên cứu ở thỏ).

Thải trừ

Khi dùng lặp lại một liều cilnidipin 10 mg bằng đường uống, 2 lần/ngày trong 7 ngày cho những người tình nguyện nam khỏe mạnh, không có hợp chất cilnidipin dạng không đổi được thải trừ nhưng 5,2% liều dùng được đào thải trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Sau khi uống liều duy nhất 10 mg, sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương khác nhau không có ý nghĩa giữa bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường và bệnh nhân suy thận (Nồng độ creatinin huyết thanh là 1,5 – 3,1 mg/dL). Ngay cả khi sử dụng lặp lại liều 70 mg x 1 lần/ngày x 7 ngày ở bệnh nhân suy thận cũng không có sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương được ghi nhận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi Al/Al. Hộp 03 vi x 10 viên nén kèm bao phim theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vi Al/Al. Hộp 05 vi x 10 viên nén kèm bao phim theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vi Al/Al. Hộp 10 vi x 10 viên nén kèm bao phim theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.**

Địa chỉ: Tòa nhà số 2, số 43 đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam - Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

13
T
AI
HA
ON
AN
IN

ĐT: 02743 769 606, FAX: 02743 769 601.

Email: boston@bostonpharma.com.vn

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Bình Dương, ngày 23 tháng 04 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



LƯƠNG ĐĂNG KHOA

