

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

WAJUNI

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

- **Thành phần dược chất:**
WAJUNI 5: Cilnidipin 5 mg
WAJUNI 10: Cilnidipin 10 mg
- **Thành phần tá dược:** Natri hydroxyd, meglumin, tween 80, povidon K30, cellulose vi tinh thể, manitol, natri croscarmellose, magnesi stearat, silic dioxyd keo khan, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, talc.

DẠNG BÀO CHẾ, MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim

WAJUNI 5: Viên nén hình tròn, bao phim màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Vạch chia không nhằm mục đích chia liều.

WAJUNI 10: Viên nén hình caplet, bao phim màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Viên có thể bẻ theo vạch ngang để chia thành 2 liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

WAJUNI được dùng trong điều trị tăng huyết áp.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn:

Liều thông thường: 5 – 10 mg x 1 lần/ngày, uống sau bữa sáng. Liều nên điều chỉnh theo độ tuổi và triệu chứng bệnh. Có thể tăng lên 20 mg x 1 lần/ngày nếu chưa đủ hiệu quả điều trị. Đối với tăng huyết áp nặng, dùng liều 10 – 20 mg x 1 lần/ngày, sau bữa sáng.

Đối tượng đặc biệt

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bệnh nhân có tiền sử tác dụng phụ nghiêm trọng với thuốc chẹn kênh calci: Đã loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Rối loạn chức năng gan nặng: Làm tăng nồng độ cilnidipin trong máu.

Trẻ em: Không có nghiên cứu được thực hiện.

Người cao tuổi: Sử dụng thận trọng, khởi đầu với liều thấp (5 mg). Tác dụng phụ thường gặp là hạ huyết áp quá mức.

Cách dùng

Dùng đường uống.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ có khả năng đang mang thai.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đã có báo cáo về các trường hợp triệu chứng trầm trọng hơn khi đột ngột ngưng thuốc chẹn kênh calci, vì vậy nên giảm liều dần dần trước khi ngưng thuốc. Nếu phải ngưng cilnidipin khi đang dùng liều 5 mg, nên chuyển sang loại thuốc khác. Bệnh nhân không nên ngưng thuốc khi chưa có chỉ dẫn của bác sĩ.

Sản phẩm có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) nên coi như không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai

Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy độc tính trên thai nhi và kéo dài thời gian mang thai, sinh nở.

Phụ nữ cho con bú

Xem xét giữa lợi ích của việc điều trị và việc cho con bú để cân nhắc tiếp tục hoặc ngưng cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc đi qua sữa mẹ.

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

Chóng mặt có thể xảy ra do tác dụng hạ huyết áp, do đó nên thận trọng khi làm việc trên cao, lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Cilnidipin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP3A4.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Thuốc	Triệu chứng	Cơ chế
Thuốc hạ huyết áp	Hạ huyết áp quá mức	Có thể do tác dụng bổ sung hoặc hiệp đồng
Digoxin	Các thuốc chẹn kênh calci (như nifedipin) đã được báo cáo là làm tăng nồng độ digoxin trong máu. Nếu xuất hiện triệu chứng ngộ độc digoxin (buồn nôn/nôn, nhức đầu, thị lực bất thường, loạn nhịp,...), cần chỉnh liều digoxin hoặc ngừng thuốc tùy theo các triệu chứng.	Cơ chế chưa rõ, có thể do giảm độ thanh thải digoxin ở thận và ngoài thận.
Cimetidin	Đã được báo cáo là làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn kênh calci khác (như nifedipin).	Cimetidin làm giảm lưu lượng máu đến gan và ức chế enzym chuyển hóa của thuốc chẹn kênh calci ở gan, đồng thời làm giảm acid dạ dày Người ta tin rằng nó làm tăng hấp thu của thuốc chẹn kênh calci.
Rifampicin	Đã được báo cáo là làm giảm tác dụng của các thuốc chẹn kênh calci khác (như nifedipine).	Rifampicin cảm ứng enzym CYP450 ở gan, làm tăng chuyển hóa và tăng độ thanh thải của thuốc chẹn kênh calci.
Thuốc kháng nấm azol (Itraconazol, miconazol)	Tăng nồng độ cilnidipin trong máu.	Do thuốc kháng nấm azol ức chế enzym chuyển hóa cilnidipin enzym CYP3A4.
Nước ép bưởi chùm	Đã có chứng minh về việc làm tăng nồng độ cilnidipin trong máu.	Cơ chế chưa rõ, có thể do nước ép bưởi chùm ức chế CYP3A4.

Tương kỵ

Do không có nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi sau đây có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và nếu xuất hiện bất kỳ dấu hiệu bất thường nào thì nên thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng dùng thuốc.

Các tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng

- Rối loạn chức năng gan, vàng da (Không rõ tần suất): Rối loạn chức năng gan có thể xảy ra kèm theo tăng AST, ALT, γ -GPT
- Giảm tiểu cầu (< 0,1%).

Các tác dụng phụ khác

	0,1% đến dưới 5%	Dưới 0,1%	Không rõ tần suất
Gan ⁽¹⁾	Tăng AST, ALT, LDH, ...	Tăng ALP	
Thận	Tăng creatinin hoặc nitơ urê, protein niệu dương tính	Có cặn lắng nước tiểu	
Hệ thần kinh	Đau đầu, đau đầu âm ỉ, chóng mặt, chóng mặt khi đứng lên, cứng cơ vai	Buồn ngủ, mất ngủ, run ngón tay, hay quên	Tê
Hệ tuần hoàn	Mặt đỏ bừng, đánh trống ngực, cảm giác nóng, bất thường điện tâm đồ (ST chênh xuống, sóng T đảo ngược), hạ huyết áp.	Đau ngực, tăng tỉ lệ tim – ngực, nhịp tim nhanh, block nhĩ thất, cảm giác lạnh	Ngoại tâm thu, nhịp tim chậm
Hệ tiêu hóa	Buồn nôn/nôn, đau bụng	Táo bón, đầy hơi, khô miệng, phì đại lợi, ợ nóng, tiêu chảy	
Quá mẫn ⁽²⁾	Nổi ban	Mẩn đỏ, ngứa	Nhạy cảm, với ánh sáng
Máu	Thay đổi số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính và huyết sắc tố	Thay đổi số lượng hồng cầu, hematocrit, bạch cầu ái toan và tế bào lympho	
Khác	Phù (mặt, chi dưới...), khó chịu toàn thân, tiểu dất, tăng cholesterol máu, tăng hoặc	Yếu cơ, co cứng cơ bắp chân, khô mắt, sung huyết mắt, rối loạn vị giác, glucose niệu dương tính,	Ù tai

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

	giảm CK (CPK), acid uric, kali và phospho máu.	tăng hoặc giảm đường huyết lúc đói, protein toàn phần, calci máu và CRP, ho.	
--	--	--	--

Lưu ý 1) Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về các triệu chứng này, nếu thấy bất kỳ lưu ý bất thường nào thì phải ngưng dùng WAJUNI.

Lưu ý 2) Nếu có bất kỳ triệu chứng nào như vậy, phải ngừng dùng thuốc WAJUNI.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều WAJUNI có thể làm giảm huyết áp quá mức. Nếu giảm 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. Loại bỏ thuốc bằng thẩm phân máu không hiệu quả do tỷ lệ gắn kết cao của thuốc với protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci.

Mã ATC: C08CA14.

Cơ chế tác dụng

Cilnidipin gắn kết với 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 làm cơ trơn mạch máu giãn ra, gây giãn mạch và có tác dụng hạ huyết áp.

Cilnidipin ức chế dòng Ca^{2+} đi vào 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 norepinephrine từ đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm bị ức chế. Cilpinidine 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 tới stress qua cơ chế này.

Tác dụng hạ huyết áp

Trong nhiều mô hình khác nhau về tăng huyết áp trên động vật (chuột tăng huyết áp tự phát, chuột/chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận, chuột tăng huyết áp do muối DOCA và chuột tăng huyết áp tự phát dễ đột quỵ), cilnidipin khi dùng đường uống đơn liều cho thấy tác dụng hạ huyết áp chậm và kéo dài phụ thuộc vào liều từ 1mg/kg hoặc cao hơn. Mặt khác, tác dụng hạ huyết áp ở chuột có huyết áp bình thường rất yếu. Không thấy kéo

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

dài thời gian tác dụng khi tăng liều. Cilnidipin cho thấy tác dụng hiệp đồng cộng khi kết hợp với thuốc chẹn β hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin ở chó bị tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận.

Cilnidipin cho tác dụng hạ huyết áp ổn định sau khi dùng liều lặp lại ở chuột tăng huyết áp tự phát dễ đột quỵ và chó tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận mà không biểu hiện sự giảm tác dụng do dùng thuốc lặp lại hoặc hiện tượng tăng huyết áp trở lại sau khi ngừng thuốc. Trong một nghiên cứu dùng liều duy nhất ở chuột tăng huyết áp tự phát tinh tảo và không bị kiềm chế, cilnidipin không làm tăng nhịp tim trong khi hạ huyết áp. Ngoài ra, không có sự gia tăng nồng độ noradrenalin máu trong khi hạ huyết áp, cũng không làm giảm nồng độ noradrenalin như thuốc giao cảm (guanethidin sulfat). Không ghi nhận hạ huyết áp thể đứng như được quan sát thấy ở thuốc phong bế hạch (pentolinium) ở thỏ.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, dùng liều đơn mỗi ngày đường uống giúp duy trì tác dụng hạ huyết trong 24 giờ và vẫn còn rõ ràng đến sáng hôm sau. Khi phân tích phổ năng lượng trong điện tâm đồ 24 giờ (các khoảng R-R), không thấy sự gia tăng hoạt tính giao cảm hoặc nhịp tim ở dạng đáp ứng phản xạ đối với sự giảm huyết áp.

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

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát tinh tảo và không bị kiềm chế, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp và nồng độ noradrenalin trong huyết tương do stress lạnh, đồng thời cũng ức chế sự gia tăng huyết áp gây ra do stress phản lực không khí (stress tinh thần) ở chuột cống.

Ở nam giới tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh với mức độ tăng huyết áp từ 20% trở lên trong thử nghiệm stress lạnh, cilnidipin ức chế sự tăng huyết áp gây ra do stress lạnh.

Tác dụng ức chế tăng huyết áp do kích thích giao cảm

Cilnidipin ức chế tăng huyết áp do kích thích thần kinh giao cảm ở chuột tăng huyết áp tự phát được chọc tủy sống.

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 phòng thích norepinephrine gây ra do kích thích giao cảm bằng điện.

Tác dụng trên tuần hoàn não

Cilnidipin không làm giảm lưu lượng máu não ở chuột bị tăng huyết áp tự phát ngay cả ở liều làm hạ huyết áp 30-40% và duy trì lưu lượng máu não ngay cả khi huyết áp bị hạ thấp.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh mạch máu não, lưu lượng máu não được duy trì ngay cả khi hạ huyết áp.

Tác dụng trên chức năng tim

Ở chó, cilnidipin làm giảm nhịp tim và co bóp cơ tim khi dùng liều cao hơn liều gây tăng lưu lượng máu động mạch.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Ở chó được gây mê mở ngực, cilnidipin làm giảm mức tiêu thụ oxy của cơ tim ở liều gây hạ huyết áp. Tại thời điểm này, thuốc không gây tăng nhịp tim hoặc ức chế co bóp cơ tim. Ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, cilnidipin không ảnh hưởng đến nhịp tim trong quá trình hạ huyết áp, và ở bệnh nhân có tỷ lệ tim-ngực (CTR) bất thường, cilnidipin làm cải thiện tỷ lệ tim – ngực.

Tác dụng trên 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 cầu thận ở liều gây hạ huyết áp. Cilnidipin cũng làm tăng thể tích nước tiểu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc cầu thận khi chức năng thận suy giảm do endothelin.

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

Tác dụng trên rối loạn tim mạch liên quan tới tăng huyết áp

Ở chuột cống tăng huyết áp tự phát dễ đột quỵ, một liều đơn cilnidipin hàng ngày đã ngăn chặn sự xuất hiện đột quỵ và cải thiện tỷ lệ sống sót. Ngoài ra cilnidipin còn làm giảm 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 các thành động mạch vành và làm giảm hàm lượng calci trong động mạch chủ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng liều duy nhất 5 mg, 10 mg và 20 mg trên 6 nam giới khỏe mạnh, C_{max} lần lượt là 4,7; 5,4 và 15,7 ng/ml, AUC_{0-24} tương ứng là 23,7; 27,5 và 60,1 ng.giờ/ml, tăng phụ thuộc vào liều.

Dùng liều lặp lại 10 mg/ngày ở 6 nam giới khỏe mạnh, dược động học thu được như sau: trạng thái ổn định đạt được sau ngày dùng thuốc thứ 4 và không quan sát thấy sự tích lũy

	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 4	13,5 ± 5,0	3,7 ± 0,6	-	-	101,8 ± 29,0
Ngày thứ 7	16,5 ± 7,9	3,0 ± 1,3	1,1 ± 0,6	8,1 ± 2,7	95,5 ± 34,5

(Trung bình ± độ lệch chuẩn)

Phân bố

Trong *in vitro*, thuốc liên kết 99,3% với protein huyết tương.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Chuyển hóa

Dựa theo các chất chuyển hóa được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu của nam giới khỏe mạnh cho thấy con đường chuyển hóa chính là khử methyl nhóm methoxyethyl, sau đó là thủy phân nhóm este cinnamyl và oxy hóa vòng dihydropyridin. CYP3A4 chủ yếu tham gia vào phản ứng khử methyl của nhóm methoxyethyl trong quá trình chuyển hóa, CYP2C219 cũng tham gia một phần trong phản ứng này (*in vitro*). Hoạt tính chẹn kênh calci của dạng khử methyl bằng 1/100 hoạt tính của dạng không đổi (trên thỏ).

Thải trừ

Khi dùng 10 mg x 2 lần/ngày ở nam giới khỏe mạnh trong 7 ngày, không tìm thấy hợp chất dạng không đổi trong nước tiểu nhưng 5,2% liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hoá. Lưu ý cilnidipin được khuyến cáo dùng một lần mỗi ngày sau bữa sáng.

Dược động học ở đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân rối loạn chức năng thận

Sau khi dùng liều duy nhất 10 mg, không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian giữa người có chức năng thận bình thường và người có chức năng thận suy giảm (nồng độ creatinin huyết thanh 1,5 đến 3,1 mg/dl).

Sau khi dùng liều 10 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày ở bệnh nhân suy thận, không nhận thấy ảnh hưởng của liều lặp lại đến nồng độ thuốc trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên.

Hộp 05 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Nơi khô, không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

30 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.



Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN MEDCEN

Lô F10, Đường số 6, KCN Hòa Bình, Nhì Thành, Thủ Thừa, Long An, Việt Nam.

Đại diện cơ sở sản xuất thuốc

KT. Giám đốc



Phó Giám Đốc

Nguyễn Thanh Nguyên

