

THUỐC ĐỐI KHÁNG CALCI HERBESSER® HERBESSER® 60

<Diltiazem hydrochloride>. THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA THẦY THUỐC

CHỐNG CHỈ ĐỊNH (Chống chỉ định dùng Herbesser và Herbesser 60 cho những người bệnh sau)

1. Người có bệnh tim sung huyết nghiêm trọng (có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng bệnh tim).
2. Người bị block nhĩ - thất độ 2 và độ 3 hoặc có hội chứng yếu nút xoang (nhịp xoang chậm liên tục (dưới 50 nhịp/phút), ngừng xoang, block xoang - nhĩ v.v.) [Có thể gặp ức chế quá mức nhịp xoang và ức chế dẫn truyền tim].
3. Người có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
4. Người mang thai hoặc có thể có thai (xin đọc mục Thận trọng - sử dụng khi mang thai, trở đẻ hoặc thời kỳ cho con bú).

MÔ TẢ

Tên thương mại	HERBESSER	HERBESSER 60
Hoạt chất	Diltiazem hydrochloride	
Hàm lượng	30 mg	60 mg
Tá dược	Lactose, dầu hydrogen hoá, macrogol 6000, magnesit stearat.	
Dạng bào chế	Viên nén	
Màu sắc	Mau trắng	
Hình thức		
Kích thước	Đường kính: 8,0 mm Bề dày: 3,45 mm	Đường kính: 8,0 mm Bề dày: 3,45 mm
Trong lượng	0,19g	0,185g
Mã số nhận biết	TA 120	TA 125

CHỈ ĐỊNH :

- Đau thắt ngực, biến thể của đau thắt ngực.
- Cao huyết áp vô căn (từ nhẹ đến trung bình).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

1. **Đau thắt ngực, biến thể của đau thắt ngực:**
Liều uống thông thường cho người lớn mỗi lần là 30mg Diltiazem hydrochloride, mỗi ngày dùng 3 lần (90 mg mỗi ngày). Có thể tăng liều lên mỗi lần 60mg, mỗi ngày uống 3 lần (tức là 180 mg/ngày), khi cần thiết.
2. **Tăng huyết áp vô căn (từ nhẹ tới trung bình):**
Liều uống thông thường cho người lớn mỗi lần là 30 - 60 mg Diltiazem hydrochloride, mỗi ngày dùng 3 lần (tức là 90 - 180 mg/ngày). Có thể điều chỉnh liều dùng tuỳ thuộc tuổi và triệu chứng của người bệnh.

THẬN TRỌNG:

1. Sử dụng thận trọng (Dùng HERBESSER và HERBESSER 60 thận trọng ở những người bệnh sau)

- * Người có suy tim sung huyết (triệu chứng bệnh tim có thể trầm trọng thêm).
- * Người có nhịp tim quá chậm (dưới 50 nhịp mỗi phút) hoặc có block-nhĩ - thất độ 1 (nhịp xoang và dẫn truyền tim có thể bị ức chế quá mức).
- * Người bị hạ huyết áp nghiêm trọng (huyết áp có thể bị giảm hơn nữa).
- * Người có rối loạn nghiêm trọng về chức năng gan - thận (tác dụng của thuốc có thể tăng lên do giảm chuyển hoá, giảm thải trừ).

2. Những thận trọng quan trọng

- * **Ngừng đột ngột thuốc đối kháng calci sẽ làm triệu chứng nặng thêm.** Vậy khi muốn ngừng dùng HERBESSER và HERBESSER 60, cần giảm liều dần dần và theo dõi cẩn thận người bệnh. Dặn dò người bệnh không được tự ý ngừng thuốc nếu chưa xin ý kiến thầy thuốc.
- * Do tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc, nên có thể gặp chóng mặt v.v..., người bệnh cần thận trọng khi tham gia vào các hoạt động có rủi ro lớn đòi hỏi sự tinh táo, như lái xe, làm việc trên cao, tiếp xúc với máy móc v.v....
- * Dùng thuốc khác chống loạn nhịp tim (disopyramide phosphate) cùng với terfenadine có thể gây kéo dài hạn QT của điện tâm đồ và loạn nhịp thất.

3. Tương tác thuốc.

Thận trọng khi phối hợp thuốc (Thận trọng khi phối hợp HERBESSER VÀ HERBESSER 60 với các thuốc sau đây)

Tên thuốc	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và yếu tố nguy cơ
Thuốc có tác dụng chống tăng huyết áp (Thuốc chống tăng huyết áp, các nitrat...)	Có thể tăng tác dụng làm hạ huyết áp, do huyết áp và điều chỉnh liều lượng của một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng cộng làm giảm huyết áp.
Phong bế beta (bisoprolol fumarat, propranolol hydrochloride, atenolol...)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, block xoang - nhĩ v.v. Theo dõi điện tâm đồ, và nếu có bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng cộng, gây ức chế nhịp xoang và dẫn truyền tim. Đặc biệt thận trọng khi phối hợp 3 loại thuốc (diltiazem hydrochloride, thuốc phong bế β, chế phẩm digitalis).
Chế phẩm của Rauwolfia (reserpin, v.v.)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang v.v. Làm điện tâm đồ và theo dõi huyết áp định kỳ để tinh chế phẩm digitalis trong máu. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng cộng, gây ức chế nhịp xoang, ức chế dẫn truyền tim.
Chế phẩm của Digitalis (digoxin, methylidigoxin)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất v.v. Các triệu chứng ngộ độc digitalis (buồn nôn, nôn, nhức đầu, chóng mặt, thị giác bất thường...) gồm cả loạn nhịp tim, do tăng nồng độ chế phẩm digitalis trong máu. Làm điện tâm đồ và theo dõi huyết áp định kỳ để tinh chế phẩm digitalis trong máu. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng cộng, gây ức chế nhịp xoang và dẫn truyền tim. Đặc biệt thận trọng khi phối hợp 3 loại thuốc (diltiazem hydrochloride, thuốc phong bế β, chế phẩm digitalis). Diltiazem hydrochloride làm tăng nồng độ chế phẩm digitalis trong máu.
Thuốc chống loạn nhịp tim (amiodarone hydrochloride, mexiletine hydrochloride v.v.)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang v.v. Làm điện tâm đồ và khi có bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tạo tác dụng hiệp đồng cộng, gây ức chế nhịp xoang, ức chế dẫn truyền tim.
Aprindin hydrochloride (thuốc chống loạn nhịp)	Có thể gặp các triệu chứng do tăng nồng độ của hai thuốc trong máu (nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang, run, chóng mặt, mê sảng v.v.). Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng và làm điện tâm đồ nếu cần. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này tác dụng lên enzym chung cho cả 2 thuốc ở gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của 2 thuốc, hậu quả là làm tăng nồng độ của cả hai thuốc trong máu.
Thuốc đối kháng calci nhóm dihydropyridin (nifedipine, amlodipine besilate v.v.)	Có thể gặp các triệu chứng như tăng tác dụng làm giảm huyết áp, do tăng nồng độ chất đối kháng của calci dihydropyridine. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng chất đối kháng của calci dihydropyridine.	Diltiazem hydrochloride ức chế enzym gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của những thuốc này, hậu quả là làm tăng nồng độ của các thuốc này trong máu.
Triazolam (thuốc ngủ)	Có thể gặp những triệu chứng (như kéo dài giấc ngủ) do tăng nồng độ triazolam trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu có bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng triazolam.	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thần v.v) do tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Khi gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngừng dùng cyclosporin.
Midazolam (thuốc an thần gây ngủ)	Có thể gặp các triệu chứng (như tăng tác dụng an thần và gây ngủ...) do tăng nồng độ midazolam trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng midazolam.	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thần ...) do tăng nồng độ tacrolimus trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng tacrolimus.

Carbamazepin (huống thần, chống động kinh, điều trị cơn hưng cảm)	Triệu chứng (buồn ngủ, buồn nôn, nôn, chóng mặt ...) do tăng nồng độ carbamazepin trong máu. Cần theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng carbamazepin.	
Selegiline hydrochloride (chống Parkinson)	Tác dụng và độc tính của Selegiline hydrochloride có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngừng dùng Selegiline hydrochloride.	
Theophylline (giãn phế quản)	Có thể gặp những triệu chứng (buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ v.v) do tăng nồng độ theophyllin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngừng dùng theophylline.	
Clozastazol (thuốc chống kết tập tiểu cầu)	Tác dụng của clozastazol có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng clozastazol.	
Vinorelbine tartrate (chống u ác tính)	Tác dụng của vinorelbine tartrate có thể tăng lên. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng vinorelbine tartrate.	
Cyclosporin (thuốc ức chế miễn dịch)	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thần v.v) do tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Khi gặp bất thường, hãy giảm liều hoặc ngừng dùng cyclosporin.	
Tacrolimus hydrate (thuốc ức chế miễn dịch)	Có thể gặp các triệu chứng (rối loạn chức năng thần ...) do tăng nồng độ tacrolimus trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng tacrolimus.	
Phenytoin (chống động kinh)	Có thể gặp các triệu chứng (Thất điều, chóng mặt, rung giật nhãn cầu v.v) do tăng nồng độ phenytoin trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng dùng diltiazem hydrochloride có thể giảm.	Diltiazem hydrochloride ức chế enzym gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của Phenytoin, hậu quả là làm tăng nồng độ phenytoin trong máu. Và phenytoin cũng làm tăng chuyển hoá của Diltiazem hydrochloride, nên làm giảm nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu.
Cimetidine (thuốc đối kháng ở thụ thể H2) Thuốc ức chế HIV protease (ritonavir, saquinavir mesylate v.v.)	Có thể gặp các triệu chứng (làm tăng tác dụng làm giảm huyết áp, nhịp tim chậm v.v) do tăng nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng, làm điện tâm đồ khi cần. Nếu gặp bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng diltiazem hydrochloride.	Các thuốc này ức chế enzyme gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của diltiazem hydrochloride, hậu quả là làm tăng nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu.
Rifampicin (chống lao)	Tác dụng của diltiazem hydrochloride có thể giảm. Theo dõi thường kỳ các triệu chứng lâm sàng, và nếu có thể được thì định lượng nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu. Nếu gặp bất thường, cần có biện pháp thích hợp, như chuyển sang các thuốc khác hoặc tăng liều diltiazem hydrochloride.	Rifampicin gây cảm ứng enzym gan (cytochrom P450) xúc tác cho chuyển hoá của diltiazem hydrochloride, hậu quả là làm giảm nồng độ diltiazem hydrochloride trong máu.
Thuốc mê (isoflurane, enflurane, halothane v.v.)	Có thể gặp nhịp tim chậm, block nhĩ - thất, ngưng xoang v.v. Làm điện tâm đồ và khi gặp bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Cách phối hợp này mang lại tác dụng hiệp đồng cộng gây ức chế nhịp xoang và ức chế dẫn truyền tim.
Thuốc giãn cơ (pancuronium bromid, vecuronium bromid)	Tác dụng của thuốc giãn cơ có thể tăng lên. Hãy quan sát tác dụng của thuốc giãn cơ, nếu gặp bất thường, cần giảm liều hay ngừng một hoặc cả hai thuốc.	Diltiazem ức chế sự tiết acetylcholine từ các nơron dây thần kinh tiền - syn áp của chỗ nối thần kinh - cơ.

4. Phản ứng có hại

Phản ứng có hại do HERBESSER và HERBESSER 60 gặp ở 442 trong số 9 630 bệnh nhân (tỷ lệ 4,6%). Những phản ứng hay gặp nhất là ở hệ tiêu hoá 1,4% (rối loạn dạ dày 0,2%, táo bón 0,2%, đau bụng 0,1% v.v.), ở hệ tim mạch 1,4% (chóng mặt 0,5%, nhịp tim chậm 0,4%, nồng độ mắt 0,2%, block nhĩ - thất 0,2% v.v.), quá mẫn cảm 1,2%, nhức đầu 0,2% v.v.

- (1). **Phản ứng có hại cho ý nghĩa lâm sàng (hiếm gặp < 0,1% ; tần số các phản ứng có hại dựa vào các báo cáo tự phát chưa được biết rõ).**
 - 1) Block nhĩ - thất hoàn toàn, nhịp tim chậm nghiêm trọng (các triệu chứng khởi đầu là chậm nhịp tim, chóng mặt, mê sảng v.v.) hiếm gặp (<0,1%). Nếu gặp bất thường, phải ngừng thuốc và có các biện pháp thích hợp, như dùng atropine sulfate, isoproterenol v.v / hoặc đặt máy tạo nhịp tim.
 - 2) Có thể suy tim sung huyết. Nếu gặp bất thường, cần ngừng thuốc và có các biện pháp thích hợp, như dùng thuốc kích thích tim.
 - 3) Hội chứng niemann - da - mắt (hội chứng Stevens - Johnson), hoạt tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), do da (viêm da tróc vảy) v.v có thể gặp. Khi thấy có ban đỏ, phỏng da, ngứa, sốt v.v cần ngừng thuốc và dùng các biện pháp điều trị thích hợp.
 - 4) Có thể gặp rối loạn chức năng gan và vàng da kèm theo tăng SAST (GOT), SALT (GPT), ẽ-GTP v.v. Cần theo dõi người bệnh. Nếu có gì bất thường, cần ngừng thuốc và tìm các biện pháp điều trị thích hợp.

(2) Các phản ứng có hại khác

	Tần số chưa rõ	5%> phản ứng có hại ≥ 0,1%	phản ứng có hại < 0,1%
Tim mạch	Block xoang - nhĩ	Tim đập chậm, block nhĩ - thất, nồng độ mắt, chóng mặt, v.v.	Ngưng xoang, hạ huyết áp, đánh trống ngực, đau ngực, phù mắt
Thần kinh - tâm thần	Triệu chứng giống Parkinson	Khó ở, nhức đầu, nhức đầu ám i	Cơ rút co, yếu mắt, buồn ngủ, mất ngủ
Gan	Tăng ALP, LDH, và γ-GTP; gan to	Phát ban	Ngứa, phát ban loại ban đỏ đa dạng, mày đay
Tiêu hoá		Khó chịu ở dạ dày, táo bón, đau bụng, ợ nóng, chán ăn, buồn nôn	Phản mề, tiêu chảy, khát
Máu	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu		
Phản ứng có hại khác	Tăng sản lợi, vú to ở đàn ông, tế cống		

5. Với người cao tuổi.

Hạ huyết áp mạnh là tác dụng không mong muốn với người cao tuổi. Vì vậy, sử dụng thuốc này cần đặc biệt thận trọng, khởi đầu bằng liều thấp hơn và theo dõi người bệnh cẩn thận.

6. Sử dụng khi mang thai, trở dạ hoặc thời kỳ cho con bú.

- * Chống chỉ định HERBESSER và HERBESSER 60 ở người mang thai hoặc người có thể có thai (nghiên cứu trên động vật, thấy thuốc này gây quái thai: bất thường về bộ xương và loạn sản ở chuột nhắt và độc với phôi, gây chết chuột nhắt và chuột cống).
- * Không nên dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú. Nếu xét thấy thuốc quá cần cho người mẹ, cần ngừng ngay cho con bú suốt trong thời gian mẹ dùng thuốc (diltiazem hydrochloride bài tiết qua sữa mẹ).

7. Với trẻ em:

Chưa xác định độ an toàn của HERBESSER và HERBESSER 60 ở trẻ em.

8. Quá liều:

Triệu chứng: Nhịp tim chậm, block hoàn toàn nhì - thất, bệnh tim, hạ huyết áp v.v. Các triệu chứng đó cũng được báo cáo như phản ứng có hại.

Điều trị: Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần ngừng ngay HERBESSER và HERBESSER 60 và sử dụng các biện pháp chữa trị thích hợp sau đây; khi cần thì rút thuốc ra bằng rửa dạ dày.

- * Nhịp tim chậm, block nhì - thất hoàn toàn: Dùng atropin sulfat, isoproterenol v.v. và / hoặc dùng máy tạo nhịp tim.
- * Bệnh tim, hạ huyết áp: Sử dụng thuốc bổ tim, thuốc tăng huyết áp, truyền dịch v.v. và / hoặc giúp nâng đỡ tuần hoàn.

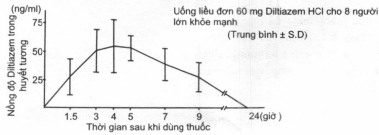
9. Thận trọng khi dùng:

- * **Thận trọng ở phản phối thuốc:** Vì viên nén Herbesser và Herbesser 60 được phản phối trong vỏ ép (PTP), dặn dò người bệnh hãy lấy thuốc khỏi vỏ đóng gói trước khi uống (đã có báo cáo, nếu người bệnh nuốt cả vỏ PTP, các góc nhọn của vỏ có thể của vào niêm mạc thực quản, gây những biến chứng nghiêm trọng như viêm trung thất).
- * **Thận trọng khi sử dụng:** Dặn dò người bệnh không được nhai viên thuốc (vì sẽ làm giảm tính chất giải phóng chậm của viên thuốc).

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

1. Nồng độ trong máu:

Người lớn khỏe mạnh uống 2 viên Herbesser (60mg diltiazem hydrochloride), thì nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 3 - 5 giờ sau khi uống, sau đó giảm dần với thời gian bán thải khoảng 4.5 giờ. Uống liều hàng ngày, nồng độ diltiazem trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau khi khởi đầu 2 ngày. Dùng dài ngày, uống liên tục với liều 90mg, (30mg x 3 lần) mỗi ngày, thì nồng độ diltiazem hydrochloride trong huyết tương khoảng 40 ng/ml sau khi uống 2 - 4 giờ.



2. Chuyển hoá:

Người lớn khỏe mạnh uống diltiazem hydrochloride, thuốc sẽ chuyển hoá chủ yếu qua các phản ứng oxy hoá mất amin, oxy hoá mất methyl, mất acetyl và các phản ứng liên hợp.

DƯỢC LÝ HỌC:

Lợi ích điều trị với diltiazem HCl, như cải thiện sự thiếu máu cục bộ cơ tim và làm giảm huyết áp có thể liên quan tới khả năng làm giãn mạch do ức chế luồng nhập của ion calci vào các tế bào cơ trơn của các mạch vành và của các mạch máu ngoại biên.

1. Tác động lên sự thiếu máu cục bộ cơ tim

I) Cải thiện sự cân bằng giữa cung và cầu oxygen cơ tim

- (1) Diltiazem hydrochloride làm tăng luồng máu ở mạch vành vào các vùng thiếu máu cục bộ cơ tim bằng cách làm giãn động mạch vành chính và các nhánh bên (ở chó).
- (2) Diltiazem hydrochloride ức chế sự co thắt động mạch vành tim (ở khí và người).
- (3) Diltiazem hydrochloride làm giảm tiêu thụ oxygen ở cơ tim mà không làm giảm lưu lượng tim do làm giảm được hậu gánh và nhịp tim thông qua sự giãn mạch ngoại biên (trên chó).

2) Tác dụng bảo vệ cơ tim

Diltiazem hydrochloride giữ vững chức năng tim và sự chuyển hoá năng lượng cơ tim, làm giảm kích thước nhồi máu cơ tim, do ức chế sự nhập quá mức ion calci vào tế bào trong trạng thái thiếu máu cục bộ cơ tim (ở chuột cống).

2. Tác dụng trên huyết áp

- (1) Diltiazem hydrochloride làm giảm dần sự tăng huyết áp, mặc dầu thuốc này tác động mạnh trên huyết áp bình thường (ở chuột cống, người); thuốc cũng làm giảm sự tăng huyết áp do luyện tập nặng (ở người).
- (2) Diltiazem hydrochloride làm giảm huyết áp, mà không làm giảm dòng máu thân và não (ở chó, người).
- (3) Diltiazem hydrochloride làm giảm sự phì đại mạch và cơ tim trong khi làm giảm huyết áp (ở chuột cống).

3. Tác dụng trên nhịp xoang và hệ dẫn truyền của tim

Diltiazem hydrochloride kéo dài nhẹ các khoảng cách nhịp xoang tự phát, kéo dài thời gian dẫn truyền nhì - bó His, nhưng không có ảnh hưởng tới thời gian dẫn truyền bó His - tâm thất (trên chó, người).

1) Độc tính với liều duy nhất

Đường dùng	Đường miệng	Đường dưới da		Đường tĩnh mạch			
		♂?	♀?	♂?	♀?		
Động vật	Giới	♂?	♀?	♂?	♀?		
Chuột nhắt đồng ddY		740	640	260	280	61	58
Chuột cống đồng Wistar		560	610	520	550	38	39

2) Độc tính với liều nhắc lại

Khi liều 2,10,25 và 125 mg/kg/ngày và 10, 20, 40 mg/kg/ngày Diltiazem Hydrochloride được dùng qua đường miệng lần lượt cho chuột cống đồng SD và chó săn trong 6 tháng. Với chuột cống, có những trường hợp tử vong trong nhóm dùng liều 125 mg/kg/ngày, nhóm dùng liều 25 và 125 mg/kg/ngày có những biểu hiện suy giảm chức năng gan và thận nhưng trong nhóm 2mg và 10 mg/kg/ngày không bị ảnh hưởng. Với chó săn, nhóm dùng liều 40 mg/kg/ngày có những trường hợp chết và bất thường về điện tâm đồ, GOT và GPT tăng thoáng qua trong nhóm dùng liều 20 mg/kg/ngày.

3) Sinh quái thai

- (1) Đối với chuột cống đồng CFY, trước khi giao phối, trong thời gian mang thai và cho con bú, khi dùng thuốc Diltiazem Hydrochloride đường miệng với liều 12,5, 25, 50 và 100 mg/kg/ngày, không thấy tác dụng bất lợi trên chức năng sinh sản của chuột bố mẹ và không xảy ra chết quái thai và chậm phát triển đối với thai và chuột con.
- (2) Trong giai đoạn hình thành các cơ quan bào thai dùng Diltiazem Hydrochloride đường miệng với liều: 10, 25, 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày và 10, 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày theo thứ tự cho 2 loại chuột sau:
 - chuột nhắt đồng ICR-JCL
 - chuột cống đồng Wistar
 Hầu quả gây chết thai thấy xuất hiện trong tất cả các nhóm chuột nhắt và trong nhóm chuột cống dùng 200 và 400 mg/kg/ngày. Tình trạng gây quái thai quan sát thấy trong các nhóm chuột nhắt dùng liều 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày nhưng đối với chuột cống không thấy gây quái thai thậm chí với nhóm sử dụng liều 400 mg/kg/ngày.
- (3) Dùng trong giai đoạn chu sinh và sau sinh liều 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày Diltiazem Hydrochloride đường miệng cho chuột cống đồng Wistar. Vì tình trạng chung của chuột mẹ xấu đi, nên tỷ lệ sinh, tỷ lệ cho bú giảm và tỷ lệ sống sót cũng như sự tăng trưởng của chuột con giảm trong nhóm dùng 200 và 400 mg/kg/ngày, nhưng không có sự thay đổi đáng chú ý với nhóm sử dụng liều 10, 50 và 100 mg/kg/ngày.
- (4) Tính kháng nguyên: Không quan sát thấy tính kháng nguyên của Diltiazem Hydrochloride trên chuột lang, chuột cống và chuột nhắt.
- (5) Biến đổi gen: Tính gây biến đổi gen của Diltiazem Hydrochloride không quan sát thấy thông qua test đột biến ngược (reverse) và sửa chữa (repair) với vi khuẩn, test sai lệch nhiễm sắc thể trong tế bào động vật có vú nuôi cấy hoặc tế bào nhân nhò trên chuột nhắt.
- (6) Gây ung thư: Không quan sát thấy tính gây ung thư của Diltiazem Hydrochloride qua thử nghiệm trên chuột nhắt.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

1. Đau thắt ngực, biến thái của đau thắt ngực

Lợi ích lớn của Herbesser và Herbesser 60 để điều trị đau thắt ngực được chứng minh bằng các thử nghiệm lâm sàng so sánh mù kép, so sánh mù đơn và thử nghiệm lâm sàng có nhân mô. Lợi ích to lớn của thuốc này để điều trị biến thái của đau ngực được chứng minh bằng thử nghiệm lâm sàng có nhân mô, kể cả nghiên cứu diện tim đồ Holter.

2. Tăng huyết áp

Lợi ích to lớn của Herbesser và Herbesser 60 để điều trị tăng huyết áp vô căn được chứng minh bằng 4 thử nghiệm lâm sàng có so sánh với placebo, reserpine, và propranolol làm các thuốc kiểm tra.

LÝ HOÁ TÍNH

Tên thông thường

Diltiazem hydrochloride (JAN)

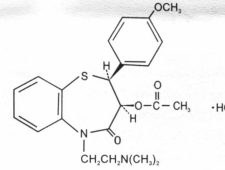
Diltiazem (INN)

Tên hoá học:

(2S,3S)-3-acetoxy-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-dimethylaminoethyl)-1,5-benzothiazepin-4 (5H)- một monohydrochloride

Công thức phân tử: C₂₂H₂₆N₂O₆S.HCl : 450.99

Công thức cấu tạo:



MÔ TẢ

- . Tinh thể hoặc bột tinh thể trắng, không mùi.
- . Rất tan trong acid formic, dễ tan trong nước, methanol và chloroform, tan ít trong acetoneitrile, acetic anhydride, ethanol (99,5), không tan trong diethyl ether.
- . Độ quay quang học [α]²⁰_D: +115° - +120° (sau khi sấy khô, 0,20g, nước, 20 ml, 100 mm)
- . Điểm nóng chảy: 210° - 215° (phân hủy).

ĐÓNG GÓI:

HERBESSER:

Hộp 100 viên (10 x 10 viên) trong PTP.

HERBESSER 60:

Hộp 100 viên (10 x 10 viên) trong PTP.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, THỜI HẠN SỬ DỤNG, TIÊU CHUẨN.

- Bảo quản: Bảo quản trong hộp kín, dưới 30°C. Tránh ánh nắng
- Thời hạn sử dụng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn: của nhà sản xuất

ĐỌC KỸ TỜ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ. HÃY THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) A. Ettoh et al.: The Clinical Report **14** 3082 (1980)
- 2) Y. Sugawara et al.: J Pharmacobio-Dyn **11** 224 (1988)
- 3) Y. Mizuno et al.: Jpn J Clin Exp Med **50** 565 (1973)
- 4) K. Kasahara et al.: Diagnosis and Treatment **63** 696 (1975)
- 5) T. Sugimoto et al.: J Clin Ther & Med **6** 41 (1990)
- 6) H. Niitani et al.: J Clin Ther & Med **5** 2401 (1989)
- 7) T. Kanazawa et al.: Cardioangiolog **26**, 327 (1989)
- 8) S. Yorifuji et al.: J Adult Disease **9** 893 (1979)
- 9) M. Ikeda et al.: J Clin & Exp Med **110** 302 (1979)
- 10) T. Watanabe et al.: J Clin & Exp Med **120** 854 (1982)
- 11) M. Ikeda et al.: J Clin & Exp Med **121** 222 (1982)
- 12) M. Sato et al.: Arzneimittel-Forschung **21** 1338 (1971)
- 13) S. Imai et al.: Jpn Heart **1** 82 (1977)
- 14) T. Nagao et al.: Jpn J Pharmacol **25** 281 (1975)
- 15) M. Nakamura et al.: Chest **78** 205 (1980)
- 16) N. Taira et al.: Circ Res **52** (Suppl I) 40 (1983)
- 17) H. Yasue et al.: J Clin Sci **21** 597 (1985)
- 18) T. Nagao et al.: Folia Pharmacol Japon **77** 195 (1981)
- 19) A. Zamanis et al.: J Mol Cell Cardiol **14** 53 (1982)
- 20) M. Sato et al.: Folia Pharmacol Japon **75** 99 (1979)
- 21) I. Yamaguchi et al.: Folia Pharmacol Japon **75** 191 (1979)
- 22) K. Aoki et al.: Eur J Clin Pharmacol **25** 475 (1983)
- 23) T. Yamakado et al.: Am J Cardiol **52** 1023 (1983)
- 24) S. Murata et al.: Jpn J Pharmacol **32** 1033 (1982)
- 25) I. Yamaguchi et al.: Jpn J Pharmacol **24** 511 (1974)
- 26) Y. Kuriyama et al.: J Jpn Coll Angiol **27** 89 (1987)
- 27) J. Choki et al.: J Jpn Coll Angiol **26** 1297 (1986)
- 28) H. Narita et al.: Folia Pharmacol Japon **86** 165 (1985)
- 29) H. Nakaya et al.: Folia Pharmacol Japon **76** 697 (1980)
- 30) C. Kawai et al.: Circulation **63** 1035 (1981)

Under license from/ Sản xuất nhượng quyền từ:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka 541-8505, Japan

Manufactured by:
PT. TANABE INDONESIA
Jl. Rumah Sakit No. 104, Ujungberung, Bandung 40612 - Indonesia

MA holder in Vietnam/Chủ sở hữu GP tại Việt Nam:
Abbott Laboratories, USA (Mỹ)