



30 prolonged-release tablets
Plendil® Plus

30 prolonged
release tablets

Plendil® Plus
felodipine, metoprolol succinate

GLUE FLAP CODE

AstraZeneca AB
SE- 151 85 Södertälje, Sweden

AstraZeneca

COMPOSITION

Felodipine 5 mg, metoprolol succinate corresponding to metoprolol tartrate 50 mg, colour and constituents including, lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose.

Prescription only medicine.

READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USING.

The tablets should be swallowed whole with water; do not divide, chew or crush the tablets.

Do not store above 30°C. Keep out of reach of children.

© AstraZeneca 2014

Plendil is a trade mark of the AstraZeneca group of companies.

MAN
EXP
LOT



6305961.42

R 30 prolonged
release tablets

Plendil® Plus

felodipine, metoprolol succinate

**Thuốc bán theo đơn.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng
trước khi dùng.**

Mỗi viên nén phòng thich kéo dài
chứa 5 mg felodipine và 47,5 mg
metoprolol succinate tương ứng với
50 mg metoprolol tartrate.

Hộp 1 chai 30 viên.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định
và những thông tin khác: xin xem Tờ
Hướng Dẫn Sử Dụng.

SĐK: VN-XXXX-XX

Số lô SX, NSX, HD: xin xem LOT,
MAN, EXP trên bao bì.

Không bảo quản trên 30°C.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.


Sản xuất bởi **AstraZeneca AB**
tại SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Thụy Điển.

DNNK CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC LIỆU
24 Nguyễn Thị Nghĩa CT. TP. Hồ Chí Minh

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/...02/...17.



AstraZeneca 



ST96

Plendil® Plus

felodipine, metoprolol succinate

felodipine 5 mg, metoprolol succinate corresponding to metoprolol tartrate 50 mg, colour and constituents.

30 prolonged-release tablets AstraZeneca AB, Sweden








AstraZeneca 

The tablets should be swallowed whole with water; do not divide, chew or crush the tablets. Do not store above 30°C. Keep out of the reach of children.

9 026 85



AstraZeneca Sweden Operations (Template made in Adobe Illustrator 8.0)

Used Colours	Artwork made in Adobe Illustrator version: cs
 PMS 269	Designed in accordance with the Packaging Manual <input type="checkbox"/>
 PMS	If not, specify the reason: Regulatory: <input type="checkbox"/> OTC: <input type="checkbox"/>
 PMS	Other: ...
 PMS	Drawing: MAZLA4047/A
 PMS	Designed by Ingvar Jonasson
 PMS	
 PMS	

Rx

Plendil® Plus 5/50 mg

felodipin+metoprolol

Viên nén phóng thích kéo dài

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phóng thích kéo dài chứa: 5 mg felodipin và 47,5 mg metoprolol succinat tương ứng với 50 mg metoprolol tartrat. Tá dược (xem phần "Tá Dược").

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phóng thích kéo dài.

Viên nén phóng thích kéo dài chứa metoprolol succinat dưới dạng hạt, mỗi hạt là một đơn vị phóng thích kéo dài riêng lẻ và những hạt này cùng với felodipin được bao trong cấu trúc polymer. Khi tiếp xúc với nước, lớp gel sẽ hình thành cho phép phóng thích liên tục cả hai hoạt chất felodipin và metoprolol.

Hình dạng: Viên Plendil Plus 5/50 mg có màu mơ, hình tròn, 2 mặt lõm, có khắc chữ A/FG, đường kính 10 mm.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Bệnh tăng huyết áp. Plendil Plus có thể dùng khi đơn trị liệu với thuốc chẹn beta hoặc thuốc đối kháng calci nhóm dihydropyridin không đủ hiệu quả.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Liều dùng thay đổi theo từng cá nhân. Liều khởi đầu dựa trên kinh nghiệm điều trị trước đây bằng thuốc chẹn beta hoặc thuốc đối kháng calci. Liều thông thường: một viên Plendil Plus phóng thích kéo dài (5+50 mg)/ngày. Khi cần thiết, có thể tăng liều lên 2 lần/ngày.

Viên phóng thích kéo dài nên được dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng. Thuốc phải được nuốt với nước, không được bẻ, nghiền hoặc nhai. Viên phóng thích kéo dài có thể uống khi bụng đói hoặc cùng với bữa ăn nhẹ ít chất béo và carbohydrat.

Tổn thương chức năng thận

Tổn thương chức năng thận không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, Plendil Plus phải được dùng thận trọng ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận nặng (xem Lưu ý và thận trọng đặc biệt khi dùng và Đặc tính dược động học).

Tổn thương chức năng gan

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân xơ gan vì metoprolol có độ gắn kết với protein thấp (5-10%). Nếu có dấu hiệu tổn thương chức năng gan rất nặng (ví dụ những bệnh nhân đã được phẫu thuật bắc cầu động tĩnh mạch), không được dùng liều cao hơn 1 viên Plendil Plus 5/50 mg.

Người cao tuổi

1 viên phóng thích kéo dài Plendil Plus 5/50 mg, 1 lần/ngày thường là đủ. Khi cần thiết, liều có thể tăng lên 2 lần/ngày.

Trẻ em

Không có kinh nghiệm dùng Plendil Plus ở trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Đã biết quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các dihydropyridin khác hoặc các thuốc ức chế beta. Phụ nữ có thai. Nhồi máu cơ tim cấp. Đau thắt ngực không ổn định. Tắc nghẽn dẫn truyền nhĩ thất độ 2, độ 3. Bệnh nhân suy tim mất bù không ổn định (phù phổi, giảm tưới máu hoặc hạ huyết áp), và bệnh nhân đang điều trị liên tục hoặc ngắt quãng với thuốc chủ vận thụ thể beta. Chậm nhịp tim có triệu chứng hoặc tụt huyết áp có triệu chứng. Hội chứng suy nút xoang. Sốc do tim. Bệnh mạch máu ngoại biên nặng đe dọa hoại tử. Không nên dùng Plendil Plus cho các bệnh nhân nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp tính khi nhịp tim <45 nhịp/phút, khoảng P-Q >0,24 giây hoặc huyết áp tâm thu <100 mmHg.

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Dùng đồng thời với digitalis. Plendil Plus có thể làm nặng hơn triệu chứng bệnh mạch ngoại biên, như là khớp khiếm cách hồi. Suy chức năng thận nặng (GFR <30 ml/phút). Hep van

động mạch chủ. Suy chức năng gan. Suy tim sau khi nhồi máu cơ tim cấp. Hạ huyết áp mà ở những bệnh nhân nhạy cảm có thể gây thiếu máu cục bộ cơ tim. Các tình trạng bệnh lý cấp nặng có kèm nhiễm toan chuyển hóa.

Không nên dùng Plendil Plus để điều trị lần đầu cho bệnh nhân cao huyết áp trước đó chưa được điều trị.

Không dùng Plendil Plus cho bệnh nhân suy tim tiềm ẩn hoặc rõ rệt mà không dùng đồng thời thuốc điều trị suy tim.

Điều trị với Plendil Plus có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa carbohydrat hoặc che lấp các dấu hiệu hạ đường huyết, nhưng nguy cơ này thấp hơn so với khi điều trị với thuốc chẹn thụ thể beta không chọn lọc.

Trong rất hiếm trường hợp, rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất đã có trước đó có thể trầm trọng hơn (có thể dẫn đến tắc nghẽn dẫn truyền nhĩ thất).

Ở những bệnh nhân điều trị với Plendil Plus, không được dùng verapamil tiêm tĩnh mạch.

Ở bệnh nhân đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, số lượng và mức độ các cơn đau thắt có thể gia tăng, do sự co thắt các mạch vành qua trung gian thụ thể alpha. Vì vậy, thuốc chẹn thụ thể beta không chọn lọc không được dùng cho các bệnh nhân này. Thuốc chẹn thụ thể beta-1 phải được dùng thận trọng.

Trường hợp hen phế quản hoặc các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính khác, phải điều trị đồng thời bằng thuốc giãn phế quản thích hợp. Có thể cần tăng liều thuốc kích thích beta-2.

Dùng thuốc chẹn beta có thể làm cho việc điều trị phản ứng phản vệ khó khăn hơn. Điều trị bằng adrenalin ở các liều thông thường không phải luôn luôn cho tác dụng trị liệu mong muốn.

Khi sử dụng Plendil Plus ở những bệnh nhân mắc bệnh u tế bào ưa crom, nên xem xét dùng đồng thời thuốc ức chế thụ thể alpha.

Dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 sẽ làm giảm đáng kể nồng độ felodipin và có nguy cơ giảm hiệu quả của Plendil Plus (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác). Nên tránh sự kết hợp này.

Dùng cùng lúc với thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 làm tăng đáng kể nồng độ felodipin (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác). Cũng nên tránh sự kết hợp này. Uống cùng lúc với nước bưởi dẫn đến tăng đáng kể nồng độ felodipin (xem Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác). Nên tránh dùng đồng thời.

Ngưng thuốc ức chế beta đột ngột, nhất là ở bệnh nhân có nguy cơ cao, có thể gây nguy hiểm và trầm trọng hơn tình trạng suy tim mạn tính và tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột tử. Vì vậy, nếu cần ngưng Plendil Plus, nên giảm liều dần dần, khi có thể, trong khoảng thời gian ít nhất 1-2 tuần.

Trước khi phẫu thuật, bác sỹ gây mê phải được thông báo rằng bệnh nhân đang sử dụng Plendil Plus. Không nên ngưng điều trị với thuốc chẹn beta ở những bệnh nhân đang được phẫu thuật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Sử dụng đồng thời với các chất ảnh hưởng đến hệ men cytochrom P450 có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của cả felodipin và metoprolol.

Felodipin và metoprolol không tương tác với nhau vì chúng sử dụng các đồng phân khác nhau của hệ men cytochrom P450.

Tương tác thuốc với felodipin

Felodipin là chất nền CYP3A4. Thuốc ức chế hoặc cảm ứng men CYP3A4 ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ felodipin trong huyết tương.

Các thuốc cảm ứng cytochrom P450: các thuốc làm tăng chuyển hóa felodipin qua sự cảm ứng cytochrom P450 như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital và rifampicin, cũng như biệt dược St. John's wort (*hypericum perforatum*). Khi dùng đồng thời với carbamazepin, phenytoin và phenobarbital, AUC của felodipin giảm đến 93% và Cmax giảm đến 82%. Nên tránh dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4.

Các thuốc ức chế cytochrom P450: thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 như thuốc kháng nấm nhóm azol (itraconazol, ketoconazol), kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin) và thuốc ức chế men HIV-protease. Khi dùng cùng lúc với itraconazol, Cmax của felodipin tăng lên 8 lần và AUC tăng lên



6 lần. Khi dùng đồng thời với erythromycin, C_{max} và AUC của felodipin tăng lên khoảng 2,5 lần. Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh.

Nước bưởi có thể ức chế CYP3A4. Dùng felodipin chung với nước bưởi làm tăng C_{max} và AUC của felodipin lên khoảng 2 lần. Nên tránh dùng cùng với nước bưởi.

Tacrolimus: felodipin có thể làm tăng nồng độ tacrolimus. Khi dùng đồng thời, phải theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương và có thể cần phải điều chỉnh liều tacrolimus.

Cyclosporin: khi dùng đồng thời cyclosporin và felodipin, C_{max} của felodipin tăng khoảng 150% và AUC tăng khoảng 60%. Ngược lại, ảnh hưởng của felodipin lên động học của cyclosporin không đáng kể.

Cimetidin: khi dùng đồng thời cimetidin và felodipin, C_{max} và AUC của felodipin tăng khoảng 55%.

Tương tác thuốc với metoprolol

Nên tránh dùng Plendil Plus đồng thời với các thuốc sau:

Dẫn xuất axit barbituric: barbiturat (trong nghiên cứu là pentobarbital) làm giảm nhẹ chuyển hóa của metoprolol qua sự cảm ứng men.

Propafenon: khi bắt đầu dùng propafenon trên 4 bệnh nhân đang dùng metoprolol, nồng độ metoprolol trong huyết tương tăng lên 2-5 lần và có 2 bệnh nhân xuất hiện các phản ứng phụ điển hình của metoprolol. Tương tác này được xác nhận trong thử nghiệm trên 8 người khỏe mạnh. Tương tác này có thể là do propafenon, giống như quinidin, sẽ ức chế chuyển hóa metoprolol qua hệ men cytochrom P4502D6. Kết hợp này được cho là khó kiểm soát vì propafenon cũng có đặc tính ức chế thụ thể beta.

Verapamil: khi phối hợp với thuốc chẹn thụ thể beta (như atenolol, propranolol và pindolol), verapamil có thể gây nhịp tim chậm và tụt huyết áp. Verapamil và thuốc chẹn beta có tác động cộng hợp ức chế dẫn truyền nhĩ-thất và chức năng nút xoang.

Các phối hợp sau với Plendil Plus cần phải điều chỉnh liều:

Thuốc điều trị loạn nhịp tim nhóm I: thuốc điều trị loạn nhịp tim nhóm I và thuốc chẹn beta có tác động cộng hợp ức chế cơ bóp cơ tim, có thể gây các phản ứng phụ huyết động học trầm trọng trên bệnh nhân suy giảm chức năng thất trái. Cũng nên tránh kết hợp thuốc này ở bệnh nhân có "hội chứng suy nút xoang" và bệnh lý dẫn truyền nhĩ-thất. Đã có nhiều dữ liệu về tương tác này đối với disopyramid.

Diphenhydramin: diphenhydramin làm giảm (2,5 lần) độ thanh thải metoprolol thành alpha-hydroxymetoprolol bằng cách hydroxy hóa nhanh qua CYP2D6. Đồng thời, tác động của metoprolol cũng mạnh lên.

Clonidin: phản ứng tăng huyết áp khi ngưng clonidin đột ngột có thể mạnh hơn do dùng thuốc chẹn beta. Nếu cần phải ngưng dùng đồng thời với clonidin, thuốc chẹn beta phải được ngưng vài ngày trước khi ngưng dùng clonidin.

Diltiazem: diltiazem và thuốc chẹn beta có tác động cộng hợp ức chế dẫn truyền nhĩ-thất và chức năng nút xoang. Nhịp tim chậm rõ rệt đã được ghi nhận (trong một số báo cáo) khi điều trị đồng thời với diltiazem.

Thuốc kháng viêm không chứa steroid (NSAID): thuốc kháng viêm nhóm NSAID làm mất tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc chẹn beta. Đặc biệt, indomethacin đã được nghiên cứu. Tương tác này được xem là không xảy ra khi dùng với sulindac. Trong một nghiên cứu với diclofenac, người ta đã không phát hiện có phản ứng như thế.

Phenylpropanolamin: các liều đơn phenylpropanolamin (norephedrin) 50 mg có thể làm tăng huyết áp tâm trương đến các trị số bệnh lý ở các người khỏe mạnh trong nghiên cứu. Propranolol thường làm mất tác dụng tăng huyết áp do phenylpropanolamin gây ra. Tuy nhiên, thuốc chẹn beta có thể gây phản ứng tăng huyết áp kịch phát trên bệnh nhân đang dùng liều cao phenylpropanolamin. Con tăng huyết áp trong thời gian điều trị với phenylpropanolamin riêng lẻ cũng được mô tả trong một vài trường hợp.

Epinephrin: đã có khoảng 10 báo cáo về triệu chứng tăng huyết áp rõ rệt và nhịp tim chậm trên bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn beta không chọn lọc (kể cả pindolol và propranolol), là những người đã dùng epinephrin (adrenalin). Các ghi nhận lâm sàng này đã được xác nhận trong các

nghiên cứu trên người khỏe mạnh trong thử nghiệm. Cũng có gợi ý cho rằng epinephrin, là chất cộng hợp với các thuốc tê, có thể gây ra các phản ứng này khi dùng đường tiêm mạch máu. Nguy cơ này được cho là ít đáng kể hơn khi dùng thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim.

Quinidin: quinidin ức chế chuyển hóa metoprolol trong nhóm người nhận được gọi là có chuyển hóa hydroxy hóa nhanh (chiếm khoảng 90% ở Thụy Điển), làm tăng mạnh nồng độ thuốc trong huyết tương và tăng tác động ức chế beta. Các tương tác tương ứng được cho là xảy ra với các thuốc chẹn beta khác được chuyển hóa qua cùng một loại men (cytochrom P4502D6).

Amiodaron: trong một trường hợp báo cáo gợi ý cho thấy là bệnh nhân điều trị bằng amiodaron có thể bị chậm nhịp xoang rõ rệt khi dùng đồng thời với metoprolol. Amiodaron có thời gian bán thải rất dài (khoảng 50 ngày), có nghĩa là tương tác này có thể xảy ra một thời gian dài sau khi đã ngưng dùng chế phẩm này.

Rifampicin: rifampicin có thể làm tăng chuyển hóa của metoprolol, dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Digitalis glycoside: khi kết hợp với thuốc chẹn beta, digitalis glycoside có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ thất và có thể gây nhịp tim chậm

Metoprolol là chất nền CYP2D6. Các thuốc ức chế CYP2D6 có thể ảnh hưởng trên nồng độ metoprolol trong huyết tương. Thuốc ức chế CYP2D6 như là quinidin, terbinafin, paroxetine, fluoxetine, sertraline, celecoxib, propafenon và difenhydramin. Khi khởi đầu điều trị với các thuốc trên ở bệnh nhân đang dùng Plendil Plus, có thể cần giảm liều Plendil Plus.

Bệnh nhân đang được điều trị đồng thời metoprolol với các thuốc chẹn beta khác (như thuốc nhỏ mắt) hoặc thuốc ức chế MAO cần phải được theo dõi cẩn thận. Thuốc mê dạng hít làm tăng tác động ức chế cơ tim trên bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn beta. Có thể cần điều chỉnh liều thuốc uống trị đái tháo đường đối với bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không dùng Plendil Plus trong thời kỳ mang thai. Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc điều trị bằng felodipin cho phụ nữ có thai. Felodipin không được dùng trong thai kỳ, vì đã ghi nhận có tổn thương trên bào thai trong các nghiên cứu ở súc vật (xem Dữ liệu tiền lâm sàng). Thuốc đối kháng calci có thể ức chế cơ trơn trong tử cung, tuy nhiên chưa có dữ liệu xác định rõ ràng khả năng thuốc làm kéo dài thời kỳ chuyển dạ ở phụ nữ mang thai đủ tháng. Nguy cơ giảm oxy bào thai có thể xảy ra khi người mẹ bị tụt huyết áp và giảm tưới máu tử cung, do sự tái phân bố cung cấp máu là kết quả của sự giãn mạch ngoại biên.

Chỉ nên dùng metoprolol cho phụ nữ có thai và cho con bú nếu thật sự cần thiết. Thuốc chẹn thụ thể beta có thể gây nhịp tim chậm trên bào thai, trẻ sơ sinh và trẻ đang bú mẹ. Vì thế, cần phải lưu ý điều này khi kê toa thuốc này cho phụ nữ có thai 3 tháng cuối của thai kỳ và khi đang sinh.

Phụ nữ cho con bú

Felodipin và metoprolol được tiết vào sữa mẹ. Nếu người mẹ đang cho con bú dùng felodipin ở các liều điều trị, chỉ có một lượng thuốc rất nhỏ tiết vào sữa mẹ truyền vào nhũ nhi. Chưa có đủ kinh nghiệm về việc dùng felodipin khi cho con bú để cho phép đánh giá nguy cơ trên nhũ nhi. Vì vậy, không khuyến cáo dùng felodipin trong thời kỳ cho con bú. Khi lợi ích của việc tiếp tục điều trị được cho là rất quan trọng, nên xem xét khả năng ngừng cho con bú.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Do choáng váng và mệt mỏi có thể xảy ra khi điều trị bằng Plendil Plus, điều này cần đặc biệt lưu ý khi bệnh nhân cần phải tinh táo như là lái xe hoặc vận hành máy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn được ghi nhận nhiều nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với Plendil Plus là nhức đầu (11%),

phù mắt cá chân và đỏ mặt. Các triệu chứng này có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc nếu tăng liều và thường thoáng qua. Hầu hết các tác dụng này là do đặc tính làm giãn mạch của felodipin.

Qui ước về tần suất như sau:

Thường gặp ($\geq 1/100$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Toàn thân. Thường gặp: phù mắt cá chân, nhức đầu, choáng váng, mệt mỏi.

Hệ tuần hoàn. Thường gặp: đỏ mặt.

Hệ tiêu hóa. Thường gặp: buồn nôn.

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận đối với felodipin:

Toàn thân. Ít gặp: mệt mỏi. Rất hiếm gặp: sốt.

Hệ tim mạch. Thường gặp: đỏ bừng mặt, phù mắt cá chân. Ít gặp: hồi hộp, nhịp tim nhanh. Rất hiếm gặp: ngoại tâm thu, tụt huyết áp kèm nhịp tim nhanh mà có thể làm trầm trọng hơn cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân mãn cảm, viêm mạch tăng bạch cầu.

Nội tiết. Rất hiếm gặp: tăng đường huyết.

Hệ tiêu hóa. Ít gặp: buồn nôn, đau bụng. Hiếm gặp: nôn. Rất hiếm gặp: phi đại nướu răng, viêm lợi.

Da. Ít gặp: nổi ban, ngứa. Hiếm gặp: mề đay. Rất hiếm gặp: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, phù dưới dạng sưng môi hoặc lưỡi.

Phản ứng miễn dịch. Rất hiếm gặp: phản ứng quá mẫn.

Gan. Rất hiếm gặp: tăng men gan.

Hệ cơ xương. Hiếm gặp: đau khớp, đau cơ.

Hệ thần kinh. Thường gặp: nhức đầu. Ít gặp: dị cảm, choáng váng. Hiếm gặp: ngất thứ phát do tụt huyết áp.

Tâm thần. Hiếm gặp: bất lực /rối loạn chức năng tinh dục.

Tiết niệu. Rất hiếm gặp: tiểu thường xuyên.

Một vài trường hợp lú lẫn do rối loạn giấc ngủ đã được báo cáo, nhưng mối liên hệ với felodipin vẫn chưa được xác định hoàn toàn.

Đã có ghi nhận vài trường hợp sưng nướu răng sau khi dùng felodipin trên bệnh nhân viêm lợi đáng kể/viêm nha chu. Có thể tránh hoặc giảm thiểu sự sưng này bằng cách vệ sinh vùng miệng cẩn thận. Tăng đường huyết được xem như thuộc nhóm phản ứng ngoại ý đặc biệt, nhưng chỉ có vài trường hợp ghi nhận phản ứng này trên bệnh nhân dùng felodipin.

Các phản ứng ngoại ý sau đã được ghi nhận đối với metoprolol

Tổng quát. Thường gặp: mệt mỏi, nhức đầu, choáng váng. Ít gặp: đau ngực, tăng cân. Hiếm gặp: vã mồ hôi, rụng tóc, thay đổi vị giác, rối loạn chức năng tinh dục có hồi phục.

Huyết học. Rất hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Hệ tuần hoàn. Thường gặp: lạnh chân tay, nhịp tim chậm, đánh trống ngực. Ít gặp: tăng thoáng qua triệu chứng suy tim. Hiếm gặp: kéo dài thời gian dẫn truyền nhĩ-thất, rối loạn nhịp tim, phù, ngất.

Hệ tiêu hóa. Thường gặp: đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón.

Da. Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn ảnh hưởng đến da, vẩy nến tiến triển, nhạy cảm với ánh sáng.

Gan. Hiếm gặp: tăng men transaminase.

Hệ hô hấp. Ít gặp: khó thở, co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản hoặc rối loạn kiểu hen.

Thần kinh. Ít gặp: rối loạn giấc ngủ, dị cảm. Hiếm gặp: ác mộng, trầm cảm, rối loạn trí nhớ, lú lẫn, nôn nóng, kích động, ảo giác.

Mắt. Hiếm gặp: rối loạn thị giác, khô và/hoặc kích ứng mắt.

Tai. Hiếm gặp: ù tai.

Đã có báo cáo vài trường hợp đau khớp, viêm gan, chuột rút, khô miệng, triệu chứng giống viêm kết mạc, viêm mũi, giảm tập trung và hoại thư trên bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên nặng.

QUÁ LIỀU

Độc tính

Felodipin: liều 10 mg trên trẻ 2 tuổi gây nhiễm độc nhẹ. Liều 150-200 mg ở trẻ 17 tuổi và 250 mg trên người lớn gây nhiễm độc nhẹ đến trung bình. Có thể có tác động trên tuần hoàn ngoại biên rõ rệt hơn là trên tim, so với các thuốc khác trong nhóm.

Metoprolol: liều 7,5 g trên người lớn gây nhiễm độc chết người. Liều 100 mg trên trẻ 5 tuổi không gây triệu chứng sau khi đã rửa dạ dày. Liều 450 mg trên trẻ 12 tuổi và liều 1,4 g ở người lớn gây nhiễm độc trung bình, liều 2,5 g trên người lớn gây nhiễm độc nặng, liều 7,5 g ở người lớn gây nhiễm độc rất nặng.

Triệu chứng

Trong trường hợp nhiễm độc khi dùng các thuốc phóng thích kéo dài, triệu chứng có thể khởi phát chậm sau 12-16 giờ, và các triệu chứng nặng có thể xảy ra sau vài ngày.

Felodipin: nguy cơ cao nhất là tác động trên hệ tuần hoàn: nhịp tim chậm (đôi khi nhịp tim nhanh), tụt huyết áp. Ước chế dẫn truyền nhĩ-thất độ 1-3, phân ly nhĩ-thất, ngoại tâm thu thất (VES-ventricular extra systole), rung nhĩ, suy tâm thu. Choáng váng, nhức đầu, giảm tri giác, hôn mê, co giật. Khó thở, phù phổi (không do tim) và ngạt thở. Có thể xảy ra hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS-adult respiratory distress syndrome). Nhiễm toan, giảm kali huyết, tăng đường huyết, giảm calci huyết có thể xảy ra. Đỏ bừng mặt, hạ thân nhiệt. Buồn nôn và nôn mửa.

Metoprolol: nổi trội nhất là các triệu chứng tim mạch, nhưng trong một vài trường hợp, nhất là trên trẻ em và trẻ vị thành niên, các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp có thể chiếm ưu thế. Chậm nhịp tim. Tác nghẽn dẫn truyền nhĩ thất độ 1-3, suy tâm thu, tụt huyết áp, kém tưới máu ngoại biên, mất bù tim, sốc do tim. Suy hô hấp, ngưng thở. Các triệu chứng khác: mệt mỏi, mụ mẫm, bất tỉnh, run nhẹ, co giật, vã mồ hôi, dị cảm, co thắt phế quản, buồn nôn, nôn, co thắt thực quản có thể xảy ra, hạ đường huyết (đặc biệt ở trẻ em), hoặc tăng đường huyết, tăng kali huyết. Tác động trên thận. Hội chứng nhược cơ thoáng qua. Dùng đồng thời với rượu, thuốc trị tăng huyết áp, quinidin hoặc barbiturat có thể làm nặng thêm tình trạng của bệnh nhân.

Biểu hiện đầu tiên của sự quá liều có thể được quan sát thấy sau 20 phút - 2 giờ uống thuốc.

Xử trí

Felodipin: Than hoạt tính, rửa dạ dày nếu cần trong vài trường hợp kể cả ở giai đoạn muộn. Chú ý: atropin (tiêm tĩnh mạch 0,25-0,5 mg cho người lớn, 10-20 mcg/kg ở trẻ em) nên được dùng trước khi rửa dạ dày (vì có nguy cơ kích thích thần kinh phế vị). Theo dõi điện tâm đồ. Điều trị triệu chứng hô hấp nếu có chỉ định. Điều chỉnh tình trạng acid-base và chất điện giải. Trong trường hợp nhịp tim chậm và tác nghẽn dẫn truyền: atropin 0,5-1 mg tiêm tĩnh mạch ở người lớn (20-50 mcg/kg ở trẻ em), có thể dùng lặp lại, hoặc isoprenalin khởi đầu 0,05-0,1 mcg/kg/phút. Đặt máy điều nhịp ở giai đoạn sớm trong trường hợp nặng. Khi bị tụt huyết áp: truyền dịch tĩnh mạch, calci glubionat (9 mg Ca/mL), 20(30) mL truyền tĩnh mạch trong hơn 5 phút trên người lớn (3-5 mg Ca/kg ở trẻ em) khởi đầu và lặp lại nếu cần thiết, hoặc truyền tĩnh mạch adrenalin hay dopamin nếu cần. Trong trường hợp nặng, có thể dùng glucagon. Trong trường hợp ngưng tuần hoàn do quá liều, có thể cần tích cực hồi sức trong vài giờ. Dùng diazepam khi có triệu chứng co giật. Điều trị các triệu chứng khác.



Metoprolol: Than hoạt tính, rửa dạ dày nếu cần. Chú ý: atropin (tiêm tĩnh mạch 0,25-0,5 mg ở người lớn, 10-20 mcg/kg ở trẻ em) nên được dùng trước khi rửa dạ dày (vì có nguy cơ kích thích thần kinh phế vị). Đặt ống nội khí quản và hỗ trợ hô hấp nên được thực hiện nếu có chỉ định. Cung cấp dịch nếu cần. Truyền glucose. Theo dõi điện tâm đồ. Atropin 1-2 mg tiêm tĩnh mạch, có thể dùng lặp lại (đặc biệt trong trường hợp có triệu chứng thần kinh phế vị). Đối với ức chế cơ tim: truyền dobutamin hoặc dopamin và calci glubionat 9 mg/mL, 10-20 mL. Có thể thử dùng Glucagon 50-150 mcg/kg tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 phút, sau đó là truyền tĩnh mạch, hoặc có thể thử dùng amrinon. Trong một vài trường hợp, dùng thêm epinephrin (adrenalin) sẽ cho hiệu quả. Truyền natri (clorid hoặc bicarbonat) khi có phức hợp QRS rộng và loạn nhịp. Có thể cần thiết sử dụng các biện pháp hồi sức trong vài giờ. Dùng terbutalin (dạng tiêm hoặc hít) khi có triệu chứng co thắt phế quản. Điều trị các triệu chứng khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc kháng calci và thuốc chẹn beta. Mã ATC: C07FB02.

Plendil Plus là một chế phẩm điều trị tăng huyết áp, kết hợp giữa felodipin, thuốc đối kháng calci có tác động chọn lọc trên sức cản mạch máu ngoại biên và metoprolol, thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta 1.

Do cơ chế tác động của hai hoạt chất này bổ sung lẫn nhau (felodipin làm giảm sức cản ngoại biên và metoprolol giảm lưu lượng tim), thuốc có tác động điều trị tăng huyết áp rõ rệt hơn so với khi dùng đơn trị liệu riêng từng thuốc. Plendil Plus cho tác động giảm huyết áp ổn định và hiệu quả trong khoảng thời gian giữa 2 liều dùng (24 giờ).

Felodipin

Felodipin là thuốc chẹn kênh calci chọn lọc trên mạch máu, dùng trong điều trị bệnh tăng huyết áp và đau thắt ngực ổn định.

Felodipin là dẫn xuất dihydropyridin và là đồng phân racemic. Felodipin làm giảm sức cản mạch máu ngoại biên, nhất là trên tiểu động mạch. Điện thế và hoạt tính cơ thắt ở tế bào cơ trơn mạch máu bị ức chế qua tác động trên kênh calci ở màng tế bào.

Vì vậy, felodipin có tác động chọn lọc trên cơ trơn tiểu động mạch, ở các liều điều trị thuốc không gây ức chế cơ bóp cơ tim và không có tác động điện sinh lý trên tim đáng kể về mặt lâm sàng. Felodipin làm giãn cơ trơn đường hô hấp. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy felodipin ít ảnh hưởng trên khả năng vận động dạ dày-ruột. Không ghi nhận felodipin có tác động lâm sàng đáng kể nào trên các trị số lipid máu khi dùng thuốc kéo dài. Cũng không ghi nhận có bất kỳ tác động lâm sàng đáng kể nào đối với kiểm soát chuyển hóa (HbA1c) ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 trong suốt 6 tháng điều trị.

Nói chung, felodipin có thể dùng cho bệnh nhân giảm chức năng thất trái là những người đã từng điều trị bằng liệu pháp thông thường và có thể dùng cho những người hen suyễn, đái tháo đường, bệnh Gout hoặc tăng lipid máu.

Tác động trị tăng huyết áp: felodipin hạ huyết áp động mạch do giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Điều trị bằng felodipin trên bệnh nhân tăng huyết áp làm giảm huyết áp tư thế nằm, ngồi và đứng, lúc nghỉ cũng như khi gắng sức. Felodipin không gây hạ huyết áp thể đứng vì thuốc không ảnh hưởng đến cơ trơn tĩnh mạch hoặc cơ chế kiểm soát hệ giao cảm. Huyết áp giảm có thể làm tăng nhịp tim và lưu lượng tim phần xạ thoáng qua. Nhịp tim tăng có thể được trung hòa nếu dùng kết hợp felodipin với thuốc chẹn beta. Tác động trên huyết áp và toàn bộ sức cản ngoại biên thì tương quan với nồng độ felodipin trong huyết tương. Ở trạng thái ổn định, thuốc có tác động kéo dài giữa 2 khoảng liều và làm giảm huyết áp nguyên ngày.

Điều trị với felodipin làm thoái triển phì đại thất trái.

Felodipin có tác dụng thải natri và lợi tiểu nhưng không có tác động thải kali. Thuốc làm giảm tái hấp thu natri và nước qua ống thận, điều này có thể giải thích cho tình trạng không ứ dịch và muối ở bệnh nhân. Felodipin làm giảm sức cản mạch máu thận và tăng tưới máu thận. Không ảnh hưởng đến sự

lọc ở cầu thận. Felodipin không ảnh hưởng đến bài tiết albumin.

Metoprolol

Metoprolol là chất ức chế chọn lọc thụ thể giao cảm beta-1, nghĩa là tác dụng trên thụ thể beta-1 ở tim ở liều thấp hơn nhiều so với liều cần thiết để có tác dụng trên thụ thể beta-2 hiện diện trên mạch máu ngoại biên và phế quản.

Metoprolol không có tác dụng kích thích beta nội sinh và rất ít tác dụng kích thích lên màng tế bào. Thuốc chẹn thụ thể beta có tác động ức chế cơ bóp cơ tim và dẫn truyền cơ tim. Điều trị với metoprolol làm giảm tác động của catecholamin liên quan đến tình trạng stress thể lực và tinh thần, gây chậm nhịp tim, giảm lưu lượng tim và hạ huyết áp. Trong quá trình stress kèm tăng tiết adrenalin từ tuyến thượng thận, metoprolol không ngăn ngừa sự giãn mạch sinh lý bình thường. Ở các liều điều trị, metoprolol ít có tác động cơ thắt trên hệ cơ phế quản so với thuốc chẹn beta không chọn lọc. Đặc tính này làm metoprolol có thể dùng trên bệnh nhân hen phế quản hoặc có bệnh phổi tắc nghẽn rõ rệt khi kết hợp với các thuốc kích thích thụ thể beta 2. Metoprolol ít ảnh hưởng đến sự tiết insulin và chuyển hóa carbohydrat so với thuốc chẹn beta không chọn lọc, và vì vậy có thể dùng cho bệnh nhân tiểu đường. Tác động tim mạch của metoprolol khi hạ đường huyết, như nhịp tim nhanh thì thấp hơn và mức đường huyết trở về trị số bình thường xảy ra nhanh hơn so với khi dùng các thuốc chẹn thụ thể beta không chọn lọc.

Đối với bệnh nhân tăng huyết áp, metoprolol làm giảm huyết áp rõ ở cả tư thế nằm và đứng và khi gắng sức. Khi khởi đầu điều trị với metoprolol làm tăng sức cản mạch ngoại biên. Tuy vậy, khi dùng lâu dài, tác động hạ huyết áp được cho là do làm giảm sức cản mạch ngoại biên và không thay đổi lưu lượng tim. Metoprolol làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch trên nam giới tăng huyết áp trung bình/nặng. Không xảy ra rối loạn quán binh điện giải.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Felodipin

Độ khả dụng sinh học khoảng 15% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thức ăn dùng chung ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu, không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, cho thấy tại sao nồng độ tối đa trong huyết tương tăng lên khoảng 65%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt đến sau 3-5 giờ. Độ gắn kết với protein huyết tương của felodipin xấp xỉ 99%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 10 L/kg. Thời gian bán thải của felodipin ở pha thải thuốc là khoảng 25 giờ, và trạng thái ổn định đạt đến sau 5 ngày. Không có nguy cơ tích lũy thuốc trong quá trình điều trị dài hạn. Độ thanh thải trung bình là 1200 mL/phút. Độ thanh thải giảm ở người cao tuổi và bệnh nhân suy giảm chức năng gan, làm tăng nồng độ felodipin trong huyết tương trên các bệnh nhân này. Tuy vậy, tuổi tác chỉ giải thích được phần nào sự khác biệt về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể. Felodipin chuyển hóa qua gan và các chất chuyển hóa có thể xác định được thì không có hoạt tính gây giãn mạch. Khoảng 70% liều dùng được bài tiết dưới dạng chuyển hóa trong nước tiểu, phần còn lại được bài tiết theo phân. Ít hơn 0,5% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng đến nồng độ felodipin trong huyết tương, nhưng xảy ra sự tích lũy các chất chuyển hóa không hoạt tính. Felodipin không bị thải trừ qua sự thẩm phân máu.

Metoprolol

Hoạt chất được hấp thu hoàn toàn sau khi uống qua toàn bộ đường tiêu hóa, kể cả ruột kết. Độ khả dụng sinh học của Betaloc ZOK là 30-40%. Metoprolol chuyển hóa ở gan, chủ yếu qua CYP2D6. Đã nhận biết 3 chất chuyển hóa chính, nhưng không có chất nào có tác dụng ức chế beta đáng kể trên lâm sàng. Khoảng 5% liều sử dụng được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận, phần còn lại của liều được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa.

Đặc tính của chế phẩm kết hợp

Dùng Plendil Plus không làm thay đổi độ khả dụng sinh học của metoprolol hoặc felodipin so với khi dùng đồng thời 2 chế

phẩm felodipin và metoprolol. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về độc tính tổng quát, độc trên gen và độc tính gây ung thư đã không cho thấy thuốc có bất cứ nguy cơ đặc biệt nào trên người. Trên các nghiên cứu ở súc vật, thuốc chẹn beta gây chậm nhịp tim ở bào thai. Ở một số loài, thuốc đối kháng calci gây độc tính trên bào thai và/hoặc gây quái thai, chủ yếu dưới dạng dị dạng khung xương vùng ngoại biên. Trong các nghiên cứu về độc tính trên hệ sinh sản với felodipin, đã ghi nhận kéo dài thời kỳ mang thai và khó sanh trên chuột và nghiên cứu trên thỏ đã quan sát có hiện tượng kém phát triển đốt ngón xa (có thể là do giảm tưới máu từ cung-nhau). Các quan sát này không chứng tỏ thuốc có độc tính gây quái thai trực tiếp, nhưng có thể là hậu quả thứ phát do tác động dược lực của felodipin.

TÁ DƯỢC

Chất màu (dioxyd titan E171, oxyd sắt E172), lactose khan, propyl gallat, silicon dioxyd dạng keo, paraffin, hypromellose, cellulose vi tinh thể, ethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, natri nhôm silicat, macrogol, natri stearyl fumarat, macrogolglycerol hydroxystearat.

TƯƠNG Kỵ Không có.

BẢO QUẢN Không bảo quản trên 30°C.

HẠN DÙNG 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

DẠNG TRÌNH BÀY Hộp 1 chai 30 viên.

Ngày hiệu đính toa thuốc: XXXX

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ TOA CỦA BÁC SỸ.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.
THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG
KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.
ĐỂ THUỐC XA TÂM TAY TRẺ EM.

Plendil is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

NHÀ SẢN XUẤT

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Thụy Điển.

Doc-ID XXXX

© AstraZeneca XXXX



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

