Adalat®

30 capsules

Manufacturer's specification of finished products.
Please read enclosed leaflet for further information
Do not store above 30°C

Thuốc bán theo đơn

Adalat®

Nifedipine 10 mg

1 viên nang mềm chứa 10mg nifedipine
Mỗi viên nang chứa các tá dược saccharin sodium và yellow gelatin S (E110)
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác...xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng
Không bảo quản thuốc trên 30°C

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Số lô SX, NSX, HD: xin xem Batch, MFD, EXP tương ứng trên vỏ hộp
Nhà sản xuất viên nang:
Catalent Germany Eberbach GmbH – Gammelsbacher Str.2, 69412 Eberbach, Đức
Đóng gói và xuất xưởng:
Bayer Pharma AG – 51368 Leverkusen, Đức
DNNK: Công ty CP Dược liệu TW2, TP Hồ Chí Minh

30 viên nang (Hộp 3 vỉ x 10 viên nang)

Bayer

SĐK: VN-XXXXX-XX

Manufacturer of capsule:
Catalent Germany Eberbach GmbH – Gammelsbacher Str.2, 69412 Eberbach, Germany
Packaging and final release:
Bayer Pharma AG – 51368 Leverkusen, Germany

Open here

81958391
90/45/130

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Adalat®
30 capsules

DRAFT 2014-02-11 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

35/97 NN 24612 (BS)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/6/2017

DRAFT 2014-02-11 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

PMR 81956391 (69/02/MU-0201312422)
Pantone: 186,

12117

BAYER

Adalat®

Exp:

Batch:

MFD:

Nifedipine 10 mg

1 capsule contains 10 mg of the active ingredient, nifedipine
Each capsule contains the excipients saccharin sodium and yellow orange S (E110)
Source of capsule gelatin: porcine and bovine

Prescription use only
For oral administration only
Take as directed by the physician
Please read the enclosed leaflet carefully
Keep out of reach of children
Protect from strong light
Store in the original container

30 capsules (3 blisters x 10 capsules)

Open here

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

DRAFT 2014-02-04 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

PMR 81956375 (69/01/MU-0201312422) Pantone Schwarz
PHZNR: 8003 (250,9 mm=98,392)

Charge
Batch
Batch:

Verfalldatum
Expiry date
EXP:

Batch: 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375 **Batch:** 81956375

Adalat®
Nifedipine 10 mg capsules

Manufacturer of capsule:
Catalent Germany Eberbach GmbH, Germany
Packaging and final release:
Bayer Pharma AG, Germany
Exp:

DRAFT 2014-02-04 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Rx ***Thuốc bán theo đơn***

Adalat® 10mg

Nifedipine 10mg

Viên nang gelatin mềm phóng thích nhanh

Bayer Pharma AG

Thành phần

Hoạt chất:

1 viên nang chứa 10 mg nifedipine

Tá dược:

Gelatine, glycerol, polyethylene glycol 400, dầu bạc hà, nước tinh khiết, saccharin sodium, màu vàng cam S 85% (E 110/C.I.15985), titanium dioxide (E171/C.I. 77891)

Mô tả sản phẩm

Viên nang Adalat 10mg: viên nang mềm màu cam, hình thuôn chữ nhật cỡ 6 minim (0,37ml)

Chỉ định

1. Điều trị bệnh mạch vành
   - **Cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính** (đau khi gắng sức)
   - **Cơn đau thắt ngực do co thắt mạch** (cơn đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực biến đổi)
2. Điều trị **tăng huyết áp vô căn**
3. Điều trị **cơn tăng huyết áp**
4. Điều trị **hội chứng Raynaud** (hội chứng Raynaud tiên phát và thứ phát)

Chú ý: Ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn (tiên phát) hoặc đau thắt ngực mạn tính được điều trị với nifedipine dạng phóng thích nhanh (Adalat 10 mg), có bằng chứng cho thấy có sự gia tăng phụ thuộc liều các biến chứng tim mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim) và tăng tỉ lệ tử vong. Do đó, chỉ sử dụng Adalat 10mg cho hai bệnh lý này nếu các thuốc khác không có chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường uống

Liều lượng

Điều trị phải được điều chỉnh theo nhu cầu của từng cá nhân đến mức liều lượng có thể được tùy theo độ nặng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân.

Tùy theo bệnh cảnh lâm sàng của mỗi trường hợp, liều căn bản phải được đưa vào dần dần.

Nên chỉnh liều cho những bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh lý mạch máu não nặng và cho những bệnh nhân do nhẹ cân hoặc đang được điều trị phối hợp với các loại thuốc hạ huyết áp khác, có thể có phản ứng quá mức với nifedipine. Ngoài ra, những bệnh nhân có tác dụng phụ do đáp ứng với điều trị nifedipine bắt buộc điều chỉnh liều mong muốn tốt hơn, phải được ổn định theo từng cá thể bằng viên nang Adalat 5 mg.

Trừ phi được kê toa theo cách khác, hướng dẫn liều lượng sau được áp dụng cho người lớn:

1. Trong điều trị **bệnh mạch vành**

Cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính (cơn đau thắt ngực khi gắng sức)	**1 viên nang Adalat 10 mg** uống mỗi ngày 3 lần (3 x 10 mg / ngày) *Nên bắt đầu bằng liều nifedipine 5mg.* Nếu cần dùng liều cao hơn, có thể tăng lên từng bậc cho đến liều tối đa 60mg/ ngày.

Trong cơn đau thắt ngực do co thắt mạch (Cơn đau thắt ngực Prinzmental, cơn đau thắt ngực biến đổi)	**1 viên** nang **Adalat 10mg** uống mỗi ngày 3 lần (3 x 10mg / ngày) *Nên bắt đầu bằng liều nifedipine 5mg* Nếu cần dùng liều cao hơn, có thể tăng lên từng bậc cho đến liều tối đa 60mg/ ngày.
2. Trong **tăng huyết áp vô căn**	**1 viên** nang **Adalat 10mg** uống mỗi ngày 3 lần (3 x 10 mg / ngày) *Nên bắt đầu bằng liều nifedipine 5mg* Nếu cần dùng liều cao hơn, có thể tăng lên từng bậc cho đến liều tối đa 60mg/ ngày.
3. Trong **cơn tăng huyết áp**	**1 viên nang Adalat 10mg** uống liều duy nhất (1 x 10mg) *Nên bắt đầu bằng liều nifedipine 5mg*

Đối với cơn cấp tăng huyết áp được chẩn đoán (= <u>không có</u> tổn thương cơ quan đích)

1 viên nang Adalat 10mg uống liều duy nhất (1 x 10mg)

Đối với cấp cứu tăng huyết áp được chẩn đoán (= <u>có</u> tổn thương cơ quan đích)

Điều trị ban đầu:	**1 viên nang Adalat 10mg** uống liều duy nhất (1 x 10mg)
Điều trị tiếp theo:	**1 viên nang Adalat 10mg** uống liều duy nhất (1 x 10mg) sau đó truyền tĩnh mạch nifedipine hoặc nitroglycerin, clonidin, dihydralazin và kế tiếp sau đó là truyền tĩnh mạch nitroprussid .

Nếu chưa có hiệu quả đầy đủ, thì tùy theo phản ứng huyết áp, có thể dùng thêm liều 5 hoặc 10mg (1 viên nang nifedipine) sau ít nhất 30 phút. Nếu khoảng cách dùng thuốc ngắn hơn và/ hoặc liều cao hơn, có thể gây tụt huyết áp nguy hiểm.

4. Trong **hội chứng Raynaud**	**1 viên** nang **Adalat 10mg** uống mỗi ngày 3 lần (3 x 10mg / ngày) *Nên bắt đầu bằng liều Adalat 5mg* Nếu cần phải dùng liều cao hơn, có thể tăng liều từng bậc cho đến liều tối đa 60mg/ ngày

Khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP 3A4 hoặc các chất gây cảm ứng CYP 3A4 có thể phải điều chỉnh liều nifedipine hoặc ngừng không sử dụng nifedipine (xem "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác").

<u>Thời gian điều trị</u>

Bác sĩ điều trị sẽ quyết định thời gian dùng thuốc.

Do tác dụng hạ áp và chống thiếu máu cơ tim đáng kể, nên phải giảm các viên nang Adalat dần dần, đặc biệt khi dùng liều cao.

<u>Cách dùng thuốc:</u>

Về nguyên tắc, viên nang **Adalat** nên được uống nguyên viên với một ít nước, không tùy thuộc vào bữa ăn. Tránh dùng cùng với nước ép quả bưởi.

Bệnh nhân uống các dạng phóng thích nhanh liều đơn vị 20mg như viên nang Adalat 5mg hay viên nang Adalat 10mg thì khoảng cách cho phép giữa hai liều phải ít nhất là 2 giờ.

Thông tin thêm trên các dân số đặc biệt

Bệnh nhi

Adalat 10mg không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và vị thành niên dưới 18 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của nifedipine ở trẻ em và vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có về việc sử dụng nifedipine trong tăng huyết áp được mô tả ở mục "Đặc điểm dược

lực học".

Bệnh nhân cao tuổi

Ở người già, dược động học của viên nang Adalat thay đổi do đó có thể cần liều nifedipine duy trì thấp hơn so với người trẻ tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Cần theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân suy chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình hay nặng, và có thể cần thiết phải giảm liều. Dược động học của nifedipine chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (xem mục "Cảnh báo và thận trọng" và "Đặc điểm dược động học")

Bệnh nhân suy thận

Dựa trên các dữ liệu về dược động học thì không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (xem "Đặc điểm dược động học").

Chống chỉ định

Không được sử dụng viên nang Adalat trong những trường hợp quá mẫn với nifedipine hoặc bất kỳ tá dược của thuốc (xem "Cảnh báo và thận trọng", "Tá dược").

Chống chỉ định nifedipine cho phụ nữ có thai dưới 20 tuần tuổi và đang cho con bú (xem "Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú").

Viên nang Adalat không được sử dụng trong những trường hợp sốc tim mạch.

Chống chỉ định dùng nifedipine dạng phóng thích nhanh trong đau thắt ngực không ổn định và sau nhồi máu cơ tim cấp trong vòng 4 tuần đầu tiên.

Nifedipine không được dùng phối hợp với rifampicin vì có thể không đạt được nồng độ nifedipin hiệu quả trong huyết tương do cảm ứng enzym.

Chống chỉ định trong trường hợp hẹp động mạch chủ nặng, rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp.

Do có chứa dầu bạc hà, nên không được dùng Adalat 10mg cho bệnh nhân hen phế quản hoặc mắc các bệnh hô hấp khác liên quan đến phản ứng quá mức rõ rệt của đường hô hấp.

Cảnh báo và thận trọng

Phải lưu ý đến các bệnh nhân có huyết áp quá thấp (hạ huyết áp trầm trọng với huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg) các trường hợp có biểu hiện suy tim và hẹp động mạch chủ trầm trọng.

Điều trị bằng nifedipine phóng thích nhanh có thể làm tụt huyết áp quá nhiều kèm theo phản xạ nhịp tim nhanh có thể dẫn đến các biến chứng tim mạch.

Cũng như các chất vận mạch khác, cơn đau thắt ngực có thể rất hiếm khi xảy ra (dữ liệu từ các báo cáo tự phát) với nifedipine dạng phóng thích nhanh, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị. Dữ liệu từ các nghiên cứu trên lâm sàng khẳng định hiếm thấy xuất hiện các cơn đau thắt ngực.

Ở những bệnh nhân bị đau thắt ngực, có thể xảy ra sự gia tăng tần suất xuất hiện, thời gian và mức độ nghiêm trọng của các cơn đau thắt ngực, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị.

Sự xuất hiện nhồi máu cơ tim đã được mô tả ở một số trường hợp cá biệt, mặc dù không thể phân biệt được tác dụng phụ này với diễn tiến tự nhiên của bệnh lý nền.

Hiện chưa có các dữ liệu về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu có kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai (xem "Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú").

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có sự đa dạng của các tác dụng độc đối với phôi thai, nhau thai và bào thai khi sử dụng thuốc trong và sau giai đoạn hình thành tổ chức (xem"Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng").

Với các chứng cứ lâm sàng hiện có, người ta vẫn chưa xác định được nguy cơ đặc hiệu trước khi sinh. Mặc dù có tăng tình trạng ngạt thai chu sinh, mổ lấy thai cũng như sinh non và chậm phát triển bào thai cũng đã được báo cáo. Cũng chưa rõ là những báo cáo trên là do bệnh tăng huyết áp nền, do điều trị tăng huyết áp hay do tác dụng của một loại thuốc đặc hiệu.

Thông tin hiện có vẫn chưa đầy đủ để loại trừ tác dụng có hại của thuốc đối với trẻ chưa sinh ra và sơ sinh. Do vậy, cần đánh giá rất cẩn thận nguy cơ và lợi ích đối với từng trường hợp sử

dụng thuốc cho phụ nữ có thai và chỉ xem xét khi tất cả các lựa chọn điều trị khác hoặc không được chỉ định hoặc không có hiệu quả.
Cần theo dõi cẩn thận huyết áp, cũng như khi sử dụng nifedipine với magnesium sulfate đường tĩnh mạch, do có khả năng làm tụt huyết áp quá mức có thể gây nguy hại cho cả bà mẹ và thai nhi.
Trên những bệnh nhân suy chức năng gan mức độ nhẹ, trung bình và nặng, cần theo dõi chặt chẽ và có thể cần thiết phải giảm liều dùng. Dược động học của nifedipine chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (xem "Liều lượng và cách dùng" và "Đặc điểm dược động học"). Do đó, cần thận trọng khi sử dụng nifedipine cho bệnh nhân suy gan nặng.
Nifedipine được chuyển hoá qua hệ thống cytochrom P450 3A4. Vì thế các thuốc được biết hoặc ức chế hoặc gây cảm ứng hệ thống enzym này có thể làm thay đổi sự chuyển hóa bước đầu hay độ thanh thải của nifedipine (xem phần "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác").
Các thuốc ức chế hệ thống cytochrom P450 3A4 ở mức độ nhẹ đến vừa có thể làm tăng nồng độ của nifedipine trong huyết tương ví dụ:

- Các thuốc kháng sinh nhóm macrolide (v.d. erythromycin)
- Các thuốc kháng HIV ức chế protease (v.d. ritonavir)
- Các thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole)
- Thuốc chống trầm cảm nefazodone và fluoxetine
- Quinupristin/ dalfopristin
- Acid valproic
- Cimetidine
- Các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc giãn mạch
- Cisapride

Khi sử dụng đồng thời với các thuốc trên, cần theo dõi huyết áp và nếu cần thiết có thể xem xét đến việc giảm liều nifedipine.
Sử dụng trên các dân số đặc biệt: xem mục "Liều lượng và cách dùng"

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các thuốc ảnh hưởng đến nifedipine

Nifedipine được chuyển hoá qua hệ thống cytochrom P450 3A4, nằm ở cả niêm mạc ruột và gan. Vì thế những thuốc được biết hoặc có tác dụng ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzym này có thể làm thay đổi chuyển hóa lần đầu (sau khi uống) hoặc độ thanh thải của nifedipine (Xem phần "Cảnh báo và thận trọng").
Cần đánh giá mức độ cũng như thời gian tương tác khi sử dụng nifedipine đồng thời với các thuốc sau:

Rifampicin:

Rifampicin gây cảm ứng mạnh hệ thống cytochrom P450 3A4. Khi dùng phối hợp với rifampicin, sinh khả dụng của nifedipine giảm rõ rệt, vì thế làm giảm hiệu quả điều trị. Do đó, chống chỉ định sử dụng phối hợp nifedipine và rifampicin.

Khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế từ yếu đến vừa hệ thống cytochrom P450 3A4 sau đây, cần kiểm tra huyết áp, nếu cần thiết, nên xem xét giảm liều nifedipine.

Các kháng sinh nhóm macrolide (ví dụ: erythromycin)

Chưa có nghiên cứu nào về sự tương tác thuốc giữa nifedipine và erythromycin. Erythromycin được biết là một thuốc ức chế cytochrom P450 3A4, qua trung gian chuyển hóa những thuốc khác. Vì thế không loại bỏ khả năng tăng nồng độ nifedipine huyết tương khi uống phối hợp hai loại thuốc trên.(Xem "Cảnh báo và thận trọng").
Azithromycin, mặc dù có cấu trúc tương tự như các thuốc thuộc nhóm macrolid nhưng không có tác dụng ức chế P450 3A4.

Thuốc kháng HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir)
Chưa có một nghiên cứu nào được tiến hành trên lâm sàng đánh giá khả năng tương tác của nifedipine với một số thuốc kháng HIV ức chế protease. Các thuốc thuộc nhóm này được biết đều có tác dụng ức chế hệ thống cytochrom P450 3A4. Bên cạnh đó, trong *in vitro*, các thuốc trong nhóm này cũng cho thấy ức chế cytochrom P450 3A4, qua trung gian chuyển hoá của nifedipine. Khi dùng kết hợp với nifedipine, không thể loại trừ nồng độ nifedipine trong huyết tương tăng lên đáng kể do giảm chuyển hoá lần đầu và giảm độ thanh thải.
Thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole)
Hiện nay chưa có nghiên cứu chính thức được thực hiện nhằm đánh giá khả năng tương tác thuốc giữa nifedipine và một số thuốc kháng nấm azole. Các thuốc trong nhóm này được biết là ức chế hệ thống cytochrom P450 3A4. Khi uống các thuốc trên cùng lúc với nifedipine không thể loại trừ khả năng gia tăng đáng kể sinh khả dụng của nifedipine do giảm chuyển hoá lần đầu của thuốc.
Fluoxetine
Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên lâm sàng để đánh giá khả năng tương tác giữa nifedipine và fluoxetine. Trong *in vitro*, fluoxetine cho thấy nó có khả năng ức chế cytochrom P450 3A4, qua trung gian chuyển hoá của nifedipine. Do vậy không loại trừ được khả năng tăng nồng độ của nifedipine trong huyết tương khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.
Nefazodone
Chưa có một nghiên cứu nào được tiến hành trên lâm sàng để đánh giá khả năng tương tác giữa nifedipine và nefazodone. Nefazodone có khả năng ức chế hệ enzym P450 3A4, qua trung gian chuyển hoá của các thuốc khác. Do vậy không loại trừ được khả năng tăng nồng độ của nifedipine trong huyết tương khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này.
Quinupristin/ Dalfopristin
Sử dụng đồng thời quinupristin/ dalfopristin với nifedipine có thể dẫn đến tăng nồng độ của nifedipine trong huyết tương.
Acid valproic
Chưa có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện nhằm đánh giá khả năng tương tác thuốc giữa nifedipine và acid valproic. Vì acid valproic làm tăng nồng độ trong huyết tương của nimodipine có cấu trúc tương tự chất ức chế kênh calci do sự ức chế enzym, do đó không loại trừ khả năng thuốc có thể làm tăng nồng độ của nifedipine trong máu và tăng tác dụng của thuốc.
Cimetidine
Do tác dụng ức chế cytochrom P450 3A4, cimetidine làm tăng nồng độ nifedipine trong huyết tương và có thể làm tăng tác dụng hạ áp.
Các nghiên cứu khác:
Cisapride: Dùng đồng thời cisapride và nifedipine có thể làm tăng nồng độ nifedipine trong huyết tương.
Hệ thống cytochrom P450 3A4 gây cảm ứng các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepine và phenobarbitone
Phenytoin gây cảm ứng hệ cytochrom P450 3A4. Khi sử dụng đồng thời với phenytoin, sinh khả dụng của nifedipine giảm xuống và do đó tác dụng của thuốc cũng giảm đi. Khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần theo dõi đáp ứng lâm sàng đối với nifedipine và nếu cần thiết nên xem xét việc tăng liều dùng nifedipine. Nếu tăng liều nifedipine khi sử dụng đồng thời 2 loại thuốc này, cần cân nhắc việc giảm liều nifedipine khi ngưng sử dụng phenytoin.
Hiện nay chưa có một nghiên cứu chính thức nào được thực hiện nhằm đánh giá về khả năng tương tác thuốc của nifedipine và carbamazine hay phenobarbitone. Do cả 2 loại thuốc này đều có tác dụng làm giảm nồng độ trong huyết tương của nimodipine, thuốc có cấu trúc tương tự với thuốc chẹn kênh calci do gây cảm ứng enzym, nên không thể loại trừ khả năng giảm nồng

độ của nifedipine trong huyết tương dẫn đến giảm tác dụng của thuốc.

Tác dụng của nifedipine trên các thuốc khác:

Các thuốc làm giảm huyết áp:

Nifedipine có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp sử dụng đồng thời như:

- Thuốc lợi tiểu
- Thuốc chẹn β.
- Thuốc ức chế men chuyển (ACE inhibitor), đối kháng thụ thể angiotensin 1 (AT1)
- Thuốc đối kháng AT-1
- Các thuốc đối kháng calci khác
- Các thuốc chẹn α adrenergic
- Chất ức chế PDE5
- α-methyldopa.

Khi sử dụng đồng thời nifedipine và các thuốc chẹn thụ thể β, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, một vài trường hợp cá biệt tình trạng suy tim có thể trở nên xấu đi.

Digoxin: Sử dụng đồng thời nifedipine và digoxin có thể dẫn đến giảm thanh thải digoxin và do đó tăng nồng độ của digoxin trong huyết tương. Vì thế, bệnh nhân cần được thận trọng kiểm tra các triệu chứng quá liều digoxin và, nếu cần thiết, nên giảm liều glycosid khi tính đến nồng độ digoxin trong huyết tương.

Theophyllin: Nifedipine có thể làm tăng nồng độ theophylline trong huyết tương.

Vincristine: Nifedipine làm giảm thải trừ của vincristine nên có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn của vincristine. Do đó nên xem xét giảm liều vincristine.

Các cephalosporin: Khi dùng nifedipine đồng thời các cephalosporin (ví dụ cefixim), người ta đã quan sát thấy nồng độ cephalosporin trong huyết tương tăng lên.

Quinidine: Khi sử dụng đồng thời quinidine và nifedipine, nồng độ của quinidine bị giảm xuống hoặc ngay sau khi ngưng sử dụng nifedipine, nồng độ của quinidine trong huyết tương tăng lên rõ rệt trong một số trường hợp riêng lẻ. Vì lý do này, nên khi sử dụng kết hợp thêm với nifedipine hoặc khi ngưng sử dụng nifedipine, cần theo dõi nồng độ của quinidine trong huyết tương và nếu cần thiết, điều chỉnh liều dùng của quinidine. Một số tác giả cho rằng nồng độ của nifedipine trong huyết tương tăng lên khi sử dụng đồng thời cả hai thuốc trong khi một số tác giả khác không nhận thấy sự thay đổi về dược động học của nifedipine. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp nếu thêm quinidine vào trị liệu đang sử dụng với nifedipine. Nếu cần thiết phải giảm liều của nifedipine.

Tacrolimus: Tacrolimus được chuyển hoá qua hệ thống cytochrom P450 3A4. Các dữ liệu được công bố gần đây cho thấy liều của tacrolimus khi sử dụng đồng thời với nifedipine có thể giảm xuống trong một vài trường hợp. Khi sử dụng đồng thời 2 loại thuốc này cần theo dõi nồng độ của tacrolimus trong huyết tương và nếu cần thiết phải xem xét giảm liều dùng của tacrolimus.

Tương tác với thức ăn:

Nước ép bưởi: Nước ép bưởi ức chế hệ thống cytochrom P450 3A4. Do đó sử dụng nifedipine cùng với nước ép bưởi sẽ làm nồng độ của nifedipine trong huyết tương tăng lên do làm giảm chuyển hoá lần đầu hoặc làm giảm độ thanh thải của thuốc. Vì vậy tác dụng hạ huyết áp có thể sẽ tăng lên. Thông thường sau khi uống nước ép bưởi, tác dụng này có thể kéo dài ít nhất 3 ngày kể từ lần uống nước ép bưởi cuối cùng.

Vì vậy nên tránh ăn bưởi/uống nước ép bưởi khi đang dùng nifedipine.

Các thuốc cho thấy không có tương tác:

Ajmaline: Sử dụng đồng thời nifedipine và ajmaline không làm ảnh hưởng đến chuyển hoá của ajmaline.

Aspirin: Sử dụng đồng thời nifedipine và aspirin 100mg không làm ảnh hưởng đến dược động

học của nifedipine. Sử dụng đồng thời nifedipine cũng không làm ảnh hưởng đến tác dụng của aspirin 100mg lên sự kết tập tiểu cầu và thời gian chảy máu.
Benazepril: Sử dụng đồng thời nifedipine và benazepril không làm ảnh hưởng đến dược động học của nifedipine.
Candesartan cilexetil: Sử dụng đồng thời candesartan cilexetil với nifedipine không gây ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc.
Debrisoquine: Sử dụng đồng thời nifedipine và debrisoquine cho thấy không làm ảnh hưởng đến tỉ lệ chuyển hóa của debrisoquin.
Doxazosin: Sử dụng đồng thời nifedipine và doxazosin không làm ảnh hưởng đến dược động học của nifedipine.
Irbesartan: Dược động học của irbesatan sẽ không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời irbesatan và nifedipine.
Omeprazole: Dược động học của nifedipine không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với omeprazole.
Orlistat: Dùng đồng thời nifedipine và orlistat không gây tác động lên dược động học của nifedipine.
Pantoprazole: Dược động học của nifedipine không bị ảnh hưởng khi dùng kết hợp với pantoprazole.
Ranitidine: Sử dụng đồng thời nifedipine và ranitidine không tác động lên dược động học của nifedipine.
Rosiglitazone: Dùng đồng thời nifedipine và rosiglitazone không có ảnh hưởng lên dược động học của rosiglitazone về mặt lâm sàng.
Talinolol: Dược động học của nifedipine không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với talinolol.
Triamterene hydrochlorothiazide: Sử dụng đồng thời nifedipine và triamterene hydrochlorothiazide không làm ảnh hưởng đến dược động học của nifedipine.
Các dạng tương tác khác
Nifedipine có thể làm tăng giả các giá trị đo quang phổ của acid vanillyl-mandelic trong nước tiểu. Tuy nhiên đo lường bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không bị ảnh hưởng.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú
Trong thời gian mang thai và sinh sản:
Chống chỉ định dùng nifedipine trong suốt thời kỳ thai nghén.
Hiện chưa có đầy đủ các nghiên cứu có kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai.
Trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy nifedipine gây độc tính cho phôi thai, bào thai, và sinh quái thai.
Trong thời gian cho con bú
Nifedipine qua được sữa mẹ. Vì chưa có kinh nghiệm về tác dụng thuốc có thể xảy ra trên trẻ nhỏ, cần ngưng cho con bú trước tiên nếu điều trị nifedipine là cần thiết trong thời gian cho con bú.
Thụ tinh trong ống nghiệm
Trong một vài trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm đơn lẻ, các thuốc đối kháng calci như nifedipine đi kèm tới những thay đổi về hoá sinh có thể hồi phục ở phần đầu tinh trùng có thể gây ra suy giảm chức năng tinh trùng. Ở những người nam này có nhiều lần thất bại lặp lại trong việc thụ tinh trong ống nghiệm, và không tìm ra cách giải thích nào khác thì nên xem xét tới các nguyên nhân do các thuốc đối kháng calci như nifedipine.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc
Các phản ứng đối với thuốc, có cường độ khác nhau giữa từng cá thể, có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Điều này đặc biệt xảy ra khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi thuốc

hoặc khi uống cùng với rượu.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) dựa trên các nghiên cứu nifedipine có đối chứng giả dược được xếp loại theo các mẫu báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc CIOMS III về tần suất xuất hiện (Các cơ sở dữ liệu trong thử nghiệm lâm sàng : nifedipine n = 2661; giả dược n= 1468 lấy vào ngày 22/02/2006; và thử nghiệm ACTION nifedipine n= 3825, giả dược n = 3840) được liệt kê theo bảng dưới đây:

Các tác dụng không mong muốn liệt kê trong mục "thường gặp" có tần suất xuất hiện <3% trừ triệu chứng phù (9,9%) và đau đầu (3,9%).

Bảng dưới đây tổng hợp tần suất các ADR được báo cáo của nifedipine. Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng phụ được liệt kê theo mức độ nặng giảm dần. Tần suất được định nghĩa: thường gặp (≥1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100) và hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000). Các ADR được báo cáo chỉ trong quá trình nghiên cứu hậu mãi, do đó không thể đánh giá được tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn, được liệt kê trong phần "Không biết tần suất"

Phân loại theo hệ cơ quan (MedDRA)	**Thường gặp**	**Ít gặp**	**Hiếm gặp**	**Không biết tần suất**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				Mất bạch cầu hạt Giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng dị ứng, Phù dị ứng/ phù mạch (bao gồm cả phù thanh quản[1])	Mẩn ngứa, Mày đay, Ban đỏ	Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ
Rối loạn tâm thần		Phản ứng lo âu, Rối loạn giấc ngủ		
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng				Tăng đường huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, Đau nửa đầu, Hoa mắt, Run	Dị cảm/Rối loạn cảm giác	Giảm cảm ứng xúc giác Ngủ gà
Rối loạn ở mắt		Rối loạn thị lực		Đau mắt
Rối loạn về tim		**Chứng mạch nhanh**, hồi hộp		Đau ngực (Đau thắt ngực)
Rối loạn về mạch	**Phù**, giãn mạch	**Hạ huyết áp**. Ngất		
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất		Chảy máu mũi Xung huyết mũi,		Khó thở
Rối loạn tiêu hoá	**Táo bón**	**Đau bụng, dạ dày, buồn nôn, khó tiêu, đầy hơi,** khô miệng	Tăng sản lợi	Nôn Suy yếu cơ thắt dạ dày thực quản
Hệ gan mật		Tăng nhẹ các men gan		Vàng da
Rối loạn da và tổ chức dưới da		Ban đỏ		Hoại tử nhiễm độc biểu bì da, nhạy cảm với ánh sáng,

Phân loại theo hệ cơ quan (MedDRA)	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không biết tần suất
				phản ứng dị ứng, Ban xuất huyết có thể sờ thấy
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		**Chuột rút,** sưng khớp		**Đau khớp, đau cơ**
Rối loạn thận và tiết niệu		Tiểu nhiều, tiểu khó		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		Rối loạn cương dương		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi	Đau không đặc hiệu, lạnh run		

[1] = có thể đe doạ tính mạng

Ở những bệnh nhân cần thẩm tách máu có tăng huyết áp ác tính và giảm thể tích máu, có thể xảy ra tụt huyết áp rõ rệt do giãn mạch.

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

Quá liều và cách xử lý

Triệu chứng

Trong trường hợp ngộ độc nifedipine nặng có các triệu chứng sau: rối loạn tri giác có thể đưa đến hôn mê, tụt huyết áp, rối loạn nhịp tim nhanh/chậm, tăng đường huyết, toan chuyển hoá, giảm oxy, sốc tim kèm phù phổi.

Xử trí trường hợp quá liều ở người

Trong điều trị, biện pháp hàng đầu là loại bỏ hoạt chất và hồi phục các tình trạng ổn định của hệ tim mạch.

Sau chỉ định rửa dạ dày thật kỹ, nếu cần có thể phối hợp thụt rửa ruột non.

Đặc biệt trong trường hợp ngộ độc nifedipine, cần phải loại bỏ thuốc càng nhiều càng tốt, gồm cả ở ruột non, để tránh tình trạng hấp thu hoạt chất tiếp tục.

Lọc máu không có tác dụng, vì nifedipine không bị thẩm phân, nhưng có thể truyền huyết tương thay thế (gắn kết với protein huyết tương cao, thể tích phân bố tương đối thấp).

Rối loạn nhịp tim chậm có thể điều trị triệu chứng bằng các thuốc giống giao cảm beta, trường hợp nặng đe dọa sinh mạng có thể đặt máy tạo nhịp tạm thời.

Tụt huyết áp hậu quả của sốc tim và giãn động mạch có thể điều trị bằng calci (10-20 ml dung dịch calci gluconat 10% tiêm tĩnh mạch chậm và lặp lại nếu cần). Kết quả là nồng độ calci máu có thể đạt mức độ giới hạn trên hoặc hơi tăng nhẹ. Nếu không nâng được huyết áp bằng calci, có thể dùng thêm các chất giống giao cảm gây co mạch như dopamin hoặc noradrenalin. Liều lượng sử dụng các loại thuốc trên tùy theo hiệu quả đạt được.

Cần thận trọng khi truyền dịch do nguy cơ quá tải tuần hoàn.

Đặc điểm dược lý học

Đặc điểm dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: thuốc chẹn kênh calci chọn lọc tác dụng tác dụng chủ yếu trên mạch máu, các dẫn xuất dihydropyridine, mã ATC: C08CA05.

Nifedipine là một chất đối kháng calci thuộc nhóm 1,4-dihydropyridine. Các thuốc đối kháng calci làm giảm dòng ion calci đi qua màng vào trong tế bào thông qua kênh calci chậm. Nifedipine đặc biệt tác dụng lên tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn của động mạch vành và các mạch máu đối kháng ngoại biên dẫn đến dãn mạch. Trong thực tế, ở các mức liều điều trị, nifedipine không có ảnh hưởng trực tiếp đến cơ tim.

Ở tim, nifedipine làm dãn động mạch vành, đặc biệt ở các mạch máu lớn, ngay cả ở phần thành mạch tự do của vùng hẹp động mạch bán phần. Hơn nữa nifedipine còn làm giảm trương lực cơ trơn động mạch vành và ngăn ngừa sự co thắt mạch. Kết quả sau cùng là làm tăng lưu lượng máu sau chỗ hẹp và tăng cung cấp oxy. Đồng thời, nifedipine giảm nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim do giảm kháng lực ngoại biên (giảm hậu tải). Khi dùng dài hạn, nifedipine cũng có thể ngăn ngừa sự hình thành các tổn thương xơ vữa mới trong động mạch vành.
Nifedipine làm giảm trương lực cơ trơn tiểu động mạch, do đó giảm kháng lực ngoại biên và giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị nifedipine, có thể có phản xạ tăng nhịp tim thoáng qua và làm tăng cung lượng tim. Tuy nhiên sự gia tăng này không đủ bù trừ cho tình trạng dãn mạch. Hơn nữa, nifedipine tăng sự bài tiết muối và nước khi dùng ngắn hạn và lâu dài. Tác dụng hạ huyết áp của nifedipine rõ rệt ở bệnh nhân tăng huyết áp.
Trong hội chứng Raynaud, nifedipine có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm tình trạng co thắt mạch ở đầu chi.

Đối tượng bệnh nhi:

Hiện có rất ít thông tin về nifedipine với các dạng bào chế và liều lượng khác nhau cho cả tăng huyết áp cấp tính lẫn tăng huyết áp mạn tính so sánh với các thuốc hạ huyết áp khác. Hiệu quả chống tăng huyết áp của nifedipine đã được chứng minh nhưng liều khuyến cáo, và dữ liệu tính an toàn khi dùng kéo dài và hiệu quả trên hệ tim mạch vẫn chưa được nghiên cứu. Chưa có dạng bào chế cho bệnh nhi.

Đặc điểm dược động học

Hấp thu:

Sau khi uống, nifedipine ngay lập tức được hấp thu gần như hoàn toàn. Nifedipine được "chuyển hóa lần đầu" ở gan. Kết quả là, sinh khả dụng toàn thân của nifedipine phóng thích nhanh sau khi uống là 50-70%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương và huyết thanh đạt được 15 phút sau khi uống nifedipine dạng dung dịch và 30-85 phút sau khi uống đối với các dạng không phải bào chế giải phóng kéo dài.
Sử dụng thuốc đồng thời với thức ăn sẽ làm chậm nhưng không làm giảm sự hấp thu.
2 viên nang nifedipine 5mg đã được chứng minh tương đương sinh khả dụng với 1 viên nang nifedipine 10 mg.
Bảng dưới đây chỉ ra nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) và thời gian tương ứng của các viên nang nifedipine:

Liều dùng	**C_{max}** (ng/ml)		**t_{max}** (h)
5 mg	57± 23		0,7± 0,2
10 mg	65 – 100	lúc đói	0,5 -1,0
		sau khi ăn	1,0 -2,0
20 mg	116 -223		0,6 -1,4

Phân bố:

Có khoảng 95%-98% nifedipine được gắn kết với protein huyết thanh (albumin). Đối với nifedipine, thể tích phân bố trung bình Vss khoảng từ 0,77-1,12 l/kg. Thời gian bán thải của nifedipine sau khi tiêm tĩnh mạch được xác định là vào khoảng 5 đến 6 phút.

Sinh chuyển hóa

Sau khi uống, nifedipine được chuyển hoá ở thành ruột non và trong gan, chủ yếu qua quá trình oxy hoá. Các chất chuyển hoá của nó không có hoạt tính dược lực học.
Nifedipine được bài xuất chủ yếu qua thận dưới dạng chất chuyển hoá và có khoảng 5 -15% được bài xuất qua mật vào trong phân. Thành phần không chuyển hoá được tìm thấy ở dạng vết (dưới 0,1%) trong nước tiểu.

Thải trừ:

Cả chất chuyển hóa M1 và dạng không chuyển hóa đều không thải trừ qua thận, với mức không đáng kể (dưới 0,1% liều). Các chất chuyển hóa phân cực M2 và M3 được tìm thấy trong nước tiểu ở mức xấp xỉ 50% liều (một phần dưới dạng liên hợp), phần lớn thải trừ trong vòng 24 giờ. Phần còn lại được thải trừ qua phân. Thời gian bán thải cuối cùng là từ 1,7 đến 3,4 giờ. Không có sự tích luỹ thuốc sau một thời gian dài sử dụng thuốc ở liều dùng thông thường được báo cáo.

Trong những trường hợp suy chức năng thận, không có thay đổi đáng kể nào được phát hiện so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Trong các trường hợp suy chức năng gan, có sự kéo dài đáng kể thời gian bán thải và giảm độ thanh thải toàn phần. Có thể cần phải giảm liều dùng, khi thích hợp (xem "Cảnh báo và thận trọng").

Trong một nghiên cứu so sánh dược động học của nifedipine ở bệnh nhân tổn thương gan nhẹ (Child Pugh A) hoặc vừa (Child Pugh B) với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, thì độ thanh thải của nifedipine uống giảm trung bình đến 48% (Child Pugh A) và 72% (Child Pugh B). Kết quả là AUC và C_{max} của nifedipine tăng trung bình tương ứng đến 93% và 64% (Child Pugh A) và đến 253% và 171% (Child Pugh B) so với nhóm bệnh nhân chức năng gan bình thường. Dược động học của nifedipine ở nhóm bệnh nhân tổn thương gan nặng chưa được nghiên cứu (xem "Cảnh báo và thận trọng").

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu tiền lâm sàng không cho thấy có nguy hại đặc biệt đối với con người dựa trên các nghiên cứu quy ước khả năng gây độc tính, độc gen và sinh ung thư khi dùng liều duy nhất và nhắc lại.

Người ta nhận thấy nifedipine có khả năng gây quái thai trên các chuột lớn, chuột nhỏ và thỏ, bao gồm các bất thường ngón tay chân, dị tật các chi, hở hàm ếch, hở xương ức và các dị tật ở xương sườn.

Các bất thường ở ngón và dị tật ở chi có thể là do rối loạn tưới máu tử cung, nhưng đồng thời cũng quan sát thấy ở những động vật sử dụng nifedipine đơn độc ở thời kỳ cuối của giai đoạn hình thành tổ chức.

Sử dụng nifedipine có thể liên quan tới các tác hại nhiễm độc khác nhau của phôi thai, nhau thai và thai nhi, bao gồm suy bào thai (ở loài chuột và thỏ), hiện tượng nhỏ lại của nhau thai và màng đệm (ở khỉ), gây chết phôi thai và bào thai (ở loài chuột và thỏ) và kéo dài thời gian mang thai/ giảm khả năng sống sót sơ sinh (ở chuột, chưa đánh giá ở các loài khác). Tất cả các liều gây độc cho phôi thai, hay bào thai, sinh quái thai ở động vật đều gây độc cho con mẹ và cao gấp nhiều lần so với liều khuyên dùng ở người (*Xem phần "Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú"*).

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

Hướng dẫn sử dụng và bảo quản

Hoạt chất nifedipine rất nhạy cảm với ánh sáng. Do đó không được bẻ viên nang, khi đó tác dụng bảo vệ khỏi ánh sáng của lớp bao phim màu không còn bảo đảm nữa.

Hoạt chất nhạy cảm với ánh sáng chứa trong viên nang được bảo vệ khỏi ánh sáng trong và ngoài bao bì. Tuy vậy, chỉ lấy viên thuốc ra khỏi bao bì ngay trước khi sử dụng.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn sử dụng.

Quy cách đóng gói
Hộp 3 vỉ nhôm x 10 viên nang mềm

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Nhà sản xuất viên nang: **Catalent Germany Eberbach GmbH,** Gammelsbacher Str. 2,69412 Eberbach, Đức
Nhà đóng gói và xuất xưởng: **Bayer Pharma AG,** 51368 Leverkusen, Đức

Ngày duyệt nội dung tờ hướng dẫn sử dụng: dd/mm/yyyy

Adalat 10mg/CCDS25/161215/VNPI01

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng