

FLUNARIZINE TABLETS 5mg

SILUM

Each uncoated tablet contains:
Flunarizine Di-HCl B.P.

Eqv to Flunarizine 5 mg.

Excipients q.s

Colour: Ponceau 4R

Dosage:

As directed by the Physician.

Store in a dry place, below 30°C.
Protect from light.
Keep out of reach of children

SCHEDULE 'H' DRUG
WARNING: To be sold by retail on
the prescription of a Registered
Medical Practitioner only.

Mfg. Lic. No. : 80/UA/2007

Manufactured in India by

PULSE
PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Kh. No.400, 407, 409 Karondi,
Roorkee, Uttara Khand -247967.

Trademark Pending

Số lô/ Batch No.:
NSX/ Mfg date:
HD/ Exp date:

SILUM

SILUM

SILUM

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 04/07/2018



112/100

Each uncoated tablet contains:
Flunarizine Di-HCl B.P.
Eqv to Flunarizine 5 mg.
Excipients q.s
Colour: Ponceau 4R
Dosage:
As directed by the Physician.
Store in a dry place, below 30°C.
Protect from light.
Keep out of reach of children
Read the instructions
carefully before use
Indications, contraindications
and administration:
Please refer to the
pack insert inside.

SILUM

FLUNARIZINE UNCOATED TABLETS 5mg

Prescription medicine

FLUNARIZINE UNCOATED TABLETS 5mg

SILUM

Box 10 x 10's



Hàm lượng: mỗi viên nén chứa
Flunarizine dihydrochloride
tương đương 5mg Flunarizine
Manufactured by/Sản xuất bởi:

PULSE
PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Kh. No. 400, 407, 409, Karondi,
Roorkee Uttarakhand, Ấn Độ

Thuốc bán theo đơn

SILUM

Viên nén Flunarizine 5mg

Hộp 10x10 viên nén



Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định,
Liều dùng và các thông tin khác:
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng.
Để thuốc tránh xa tầm với của trẻ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Mfg. Lic. No.: 80/UA/2007
SDK/ Visa No.: VN-XXXX-XX
Số lô/ Batch No.:
NSX/ Mfg date:
HD/ Exp date:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

BSD
24366

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Để xa tầm tay trẻ em.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ

SILUM

(Viên nén Flunarizin 5 mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén không bao chứa:

Hoạt chất: Flunarizin 5 mg (dưới dạng flunarizin dihydroclorid)

Tá dược: lactose, cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, polyvinyl pyrrolidon K30, ponceau 4R, natri starch glycolat, talc tinh khiết, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ: viên nén không bao.

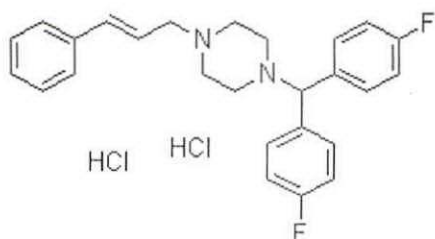
DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chẹn kênh calci

Mã ATC: N07CA03

Flunarizin thuộc nhóm thuốc chẹn kênh calci và tác dụng điều trị được sử dụng là tác dụng giãn mạch. Flunarizin là thuốc ức chế dòng calci vào chọn lọc với đặc tính gắn calmodulin và ức chế histamin H1. Hiệu quả của flunarizin trong dự phòng đau nửa đầu chủ yếu liên quan đến giảm tần suất cơn đau, mức độ đau được cải thiện ít hơn, trong khi rất ít hoặc không có ảnh hưởng đến độ dài của cơn đau.

1-[Bis(4-fluorophenyl) methyl]-4-[(2E)-3-phenylprop-2-enyl] piperazine dihydrochloride, một muối dihydroclorid của flunarizin được gọi là flunarizin dihydroclorid có dạng bột màu trắng hoặc gần như trắng và rất dễ hút ẩm. Nó tan không đáng kể trong nước, ít tan trong methanol, ít tan trong alcol và trong methylen clorid. Flunarizin dihydroclorid có công thức thực nghiệm là $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$, khối lượng phân tử là 477,4, điểm nóng chảy khoảng $208^{\circ}C$, kèm theo sự phân hủy. Cấu trúc hóa học là:



Cơ chế tác dụng

Flunarizin ức chế sự vận chuyển calci qua các kênh calci phụ thuộc điện áp ở màng tế bào và cơ trơn mạch máu, làm giãn mạch ngoại vi.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các thông số dược động học đường uống của Flunarizin được tóm tắt trong bảng bên dưới:

Bảng các thông số dược động học của Flunarizin trên bệnh nhân tình nguyện khỏe mạnh

	Số lượng liều dùng	Liều dùng (mg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (giờ)	AUC (ng/mL)	t _{1/2μ} (giờ)	Cl _p (mL/phút)	t _{1/2β} (ngày trung bình) [khoảng]
Nghiên cứu đơn liều		5	30.5		133 ^a	2.4		
		10	81.5		615 ^d	2.8		4
		20	117.0	2-4	1091 ^d	3.6	443.7	[2-8]
		30	81.6	2-6	1169 ^c	5.5		
Nghiên cứu đa liều	14	5	18.1 ^b					
	14	10	38.8 ^b		1264 ^d			19
	14	15	68.4 ^b		1678 ^d	301.2		[4-19]
	57	10	114.5					
^a diện tích dưới đường cong từ 0-8 giờ. ^b nồng độ trong huyết thanh ở 2 giờ								
^c diện tích dưới đường cong từ 0-168 giờ. ^d diện tích dưới đường cong từ 0-24 giờ								

Flunarizin được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh đạt được từ 2-4 giờ sau khi uống ở người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng dần khi điều trị kéo dài liều 10 mg mỗi ngày, đạt nồng độ cân bằng tĩnh sau 5-6 tuần điều trị. Nồng độ cân bằng tĩnh duy trì hằng định trong quá trình điều trị kéo dài mặc dù có sự biến thiên, chủ yếu giữa các trường hợp đặc biệt. Khoảng nồng độ trong huyết tương là 39-115 ng/ml.

Trong 50 bệnh nhân người già (tuổi trung bình 61) khắp khiêng cách hồi (đau cơ rút khi tập luyện và giảm khi nghỉ ngơi), điều trị kéo dài (trung bình 6 tháng) với Flunarizin, liều 10 mg mỗi ngày, nồng độ cân bằng tĩnh hằng định, mặc dù có cân nhắc đến sự khác nhau giữa các cá nhân đặc biệt. Trong khi nồng độ Flunarizin huyết tương trong khoảng 50-100 ng/ml ở 46% bệnh nhân, một số cá nhân có khoảng nồng độ < 20 ng/ml đến 580 ng/ml. Flunarizin không tăng hiệu quả khi lặp lại liều dùng.

Do thể tích phân bố biểu kiến lớn (trung bình 43,2 L/kg, khoảng 26,7 – 79,9 L/kg) sau khi uống liều 30 mg mỗi ngày cho người tình nguyện khỏe mạnh, flunarizin được phân bố rộng rãi đến các mô. Nồng độ thuốc trong các mô, đặc biệt các mô mỡ và cơ xương, cao hơn vài lần so với nồng độ trong huyết tương.

Flunarizin gắn kết 99,1%, khoảng 90% với protein huyết tương và 9% với hồng cầu, ít hơn 1% dưới dạng tự do trong huyết tương. Flunarizin được chuyển hóa chủ yếu thông qua oxi hóa vị trí N và hydroxy hóa vòng thơm. Trong vòng 48 giờ sau khi uống liều đơn 30 mg, flunarizin và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy ít qua nước tiểu (< 0,2%) và phân (< 6%). Điều này cho thấy flunarizin và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết rất chậm và trong một thời gian dài. Flunarizin có thời gian bán thải chậm, khoảng 19 ngày.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị dự phòng cơn đau nửa đầu trong trường hợp các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc kém dung nạp.

LIỀU DÙNG- CÁCH DÙNG

Người lớn ≤ 65 tuổi và người cao tuổi (> 65 tuổi):

- 5 mg/ ngày, uống vào buổi tối, duy trì trong 4 đến 8 tuần.
- Trong thời gian điều trị, nếu xuất hiện các triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp hay biến cố bất lợi nghiêm trọng khác, cần ngừng dùng thuốc (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng).
- Nếu sau 8 tuần điều trị không có sự cải thiện, bệnh nhân được xem như không đáp ứng với điều trị và nên ngừng dùng thuốc.
- Thời gian điều trị không quá 6 tháng.
- Khuyến cáo chỉ dành cho bệnh nhân ≤ 65 tuổi: Nếu biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân cho thấy đáp ứng điều trị không đầy đủ, có thể tăng liều lên đến 10 mg/ngày nhưng cần cân nhắc trong khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Trẻ em

- Trẻ em ≥ 12 tuổi, đặc biệt trong trường hợp đau nửa đầu chưa được chẩn đoán xác định: 5 mg/ ngày uống vào buổi tối. Thời gian điều trị không quá 6 tháng.
- Trẻ em < 12 tuổi: chưa có bằng chứng đầy đủ về hiệu quả và độ an toàn của flunarizin trên đối tượng này. Không khuyến cáo sử dụng flunarizin cho trẻ em dưới 12 tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với flunarizin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Có triệu chứng của bệnh Parkinson từ trước khi điều trị.
- Tiền sử có các triệu chứng ngoại tháp.
- Bệnh trầm cảm hoặc tiền sử có hội chứng trầm cảm tái phát.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Không sử dụng thuốc quá liều khuyến cáo. Cần theo dõi người bệnh thường xuyên, định kỳ, đặc biệt trong thời gian điều trị duy trì để phát hiện sớm các biểu hiện ngoại tháp, trầm cảm và ngừng điều trị kịp thời.
- Một số trường hợp mệt mỏi với mức độ nặng tăng dần đã được ghi nhận khi sử dụng flunarizin. Nếu tình trạng này xảy ra, cần ngừng điều trị với flunarizin.

Cảnh báo

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy liệu pháp flunarizin, thậm chí ở liều khuyến cáo, có thể tạo sự rối loạn vận động ở những bệnh nhân không có tiền sử khiếm khuyết thần kinh. Các triệu chứng trên lâm sàng tương tự với bệnh Parkinson, tuy nhiên bệnh nhân lại không đáp ứng với các thuốc điều trị Parkinson. Kinh nghiệm hiện nay cho thấy phần lớn các trường hợp có hội chứng ngoại tháp đều dẫn đến tái phát bệnh sau khi ngừng liệu pháp flunarizin.

Các nghiên cứu lâm sàng cũng chỉ ra rằng flunarizin, thậm chí ở liều khuyến cáo, có thể gây ra trầm cảm, đặc biệt với bệnh nhân trẻ tuổi.

Thận trọng

Do tác dụng làm dịu và/hoặc buồn ngủ xảy ra ở một số bệnh nhân trong khi điều trị với flunarizin, bệnh nhân cần thận trọng với các hoạt động cần sự tỉnh táo hoặc cần phản ứng nhanh, chính xác (như vận hành máy móc hoặc lái xe).

Do thành phần thuốc có chứa lactose, không dùng thuốc cho bệnh nhân rối loạn di truyền không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu galactose-glucose.

Ảnh hưởng nội tiết

Hiện tượng chảy nhiều sữa đã được báo cáo ở một số bệnh nhân nữ, những người đang sử dụng thuốc tránh thai đường uống, trong vòng 2 tháng đầu điều trị flunarizin. Hầu hết các trường hợp sẽ hết hiện tượng này khi ngừng thuốc. Liệu pháp flunarizin gây ra sự tăng nhẹ nồng độ prolactin huyết thanh, trong khi nồng độ GH, LH, FSH và TSH không có sự thay đổi đáng kể. 2 trường hợp rối loạn kinh nguyệt cũng đã được báo cáo.

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan

Flunarizin được chuyển hóa ở gan, do vậy nên thận trọng khi sử dụng flunarizin cho bệnh nhân suy chức năng gan.

Thận trọng đặc biệt

Flunarizin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân trầm cảm hoặc những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc khác, như các phenothiazin, đồng thời có thể gây ra các tác dụng phụ ngoại tháp. Một mối lo ngại có thể tăng dần trong quá trình điều trị. Trong trường hợp này, liệu pháp có thể ngừng.

Nếu trong quá trình điều trị duy trì, hiệu quả điều trị giảm, cũng nên ngừng thuốc.

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Hiện nay, không có các dữ liệu về việc sử dụng flunarizin trong thời kỳ mang thai. Do vậy thuốc không được chỉ định cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ rủi ro.

Người nuôi con bú

Các nghiên cứu trên chó thí nghiệm nuôi con bú cho thấy flunarizin được bài tiết qua sữa mẹ. Nồng độ flunarizin trong sữa cao hơn nhiều so với nồng độ thuốc trong huyết tương. Do vậy không nên cho con bú khi uống flunarizin.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Do các tác dụng làm dịu và/hoặc buồn ngủ xảy ra ở một số bệnh nhân trong khi điều trị với flunarizin, bệnh nhân cần thận trọng với các hoạt động cần sự tỉnh táo hoặc cần phản ứng nhanh, chính xác (như vận hành máy móc hoặc lái xe). Tốt nhất bạn phải chắc chắn về phản ứng của bản thân với thuốc này trước khi bạn làm những việc tương tự do có thể gây nguy hiểm nếu bạn không đủ tỉnh táo.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân động kinh cho thấy do flunarizin không ảnh hưởng đến dược động học của phenytoin, carbamazepine và valproic acid, không làm giảm nồng độ trong huyết tương của mephenytoin. Hơn nữa, nồng độ flunarizin ở cân bằng tĩnh giảm khi kết hợp sử dụng cùng với 2 hoặc nhiều hơn các thuốc chống co giật. Việc này là do tăng chuyển hóa lần đầu flunarizin do các thuốc chống co giật gây kích thích enzym gan.

Trong các nghiên cứu khác, flunarizin cho thấy không ảnh hưởng đến hiệu quả của các thuốc chống đông máu như warfarin hoặc hiệu quả hạ đường huyết của glybenclamid và insulin. Tác dụng làm dịu có thể xảy ra khi sử dụng flunarizin đồng thời với alcohol, thuốc ngủ hoặc thuốc an thần.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tính an toàn của flunarizin (5 đến 10 mg/ngày) được đánh giá trên 247 người tham gia thử nghiệm lâm sàng flunarizin với giả dược trong điều trị chóng mặt và/hoặc đau nửa đầu, và trên 476 người tham gia thử nghiệm lâm sàng flunarizin với thuốc đối chứng trong điều trị chóng mặt và/hoặc đau nửa đầu. Dựa trên dữ liệu an toàn từ những thử nghiệm lâm sàng này, tác dụng không mong muốn (tỉ

lệ $\geq 4\%$) thường gặp nhất là: tăng cân (11%), buồn ngủ (9%), trầm cảm (5%), tăng ngon miệng (4%), và viêm mũi (4%).

Bao gồm các tác dụng không mong muốn nêu trên, bảng dưới đây báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc từ thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc với các tần suất theo quy ước như sau: Rất hay gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Hệ cơ quan	Rất hay gặp ($\geq 1/100$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Chưa được biết
Các rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Viêm mũi		
Rối loạn chuyển hóa		Tăng ngon miệng		
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm; mất ngủ	Triệu chứng trầm cảm; rối loạn giấc ngủ; thờ ơ; lo sợ.	
Rối loạn hệ thần kinh		Buồn ngủ	Rối loạn điều phối; mất định hướng; uể oải; dị cảm; bồn chồn; chậm chạp; ù tai; vẹo cổ	Đứng ngồi không yên; vận động chậm; co cứng từng cơn; rối loạn vận động; rối loạn ngoại tháp; hội chứng Parkinson; rối loạn dáng đi; run rẩy
Rối loạn trên tim			Tim đập nhanh	
Rối loạn trên mạch máu			Hạ huyết áp	
Rối loạn tiêu hóa		Táo bón; đau vùng thượng vị; buồn nôn	Tắc ruột; khô miệng; rối loạn tiêu hóa; khó tiêu; nôn	
Rối loạn gan mật				Tăng transaminase gan
Rối loạn da và tổ chức dưới da			Tăng tiết mồ hôi; mẩn ngứa; phát ban	Ban đỏ; phù mạch; ngứa
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		Đau cơ	Co thắt cơ; co giật cơ	Cứng cơ

Rối loạn hệ thống sinh sản và vú		Kinh nguyệt không đều; đau vú	Rong kinh; rối loạn kinh nguyệt; ít kinh nguyệt; vú to; giảm ham muốn tính dục	Tiết nhiều sữa
Rối loạn chung và theo điều kiện sử dụng thuốc		Mệt mỏi	Phù toàn thể; phù ngoại vi; suy nhược	
Điều tra theo hệ thống	Tăng cân			

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Dựa trên các đặc tính dược lý của thuốc, tác dụng an thần và thèm ăn có thể xảy ra. Một số trường hợp quá liều cấp (liều 1 lần lên đến 600 mg) đã được báo cáo và các triệu chứng biểu hiện bao gồm các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương (như lơ đãng, nhầm lẫn và bối rối) và các ảnh hưởng tim mạch (như nhịp tim nhanh). Điều trị quá liều cấp bao gồm sử dụng than hoạt, gây nôn hoặc rửa dạ dày, và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khác. Không có giải độc đặc hiệu được biết.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản thuốc ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
Đề xa tầm tay trẻ em.

ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

NHÀ SẢN XUẤT:

PULSE PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Kh. No. 400, 407, 409, Karondj Roorkee Uttarakhand, Ấn Độ.

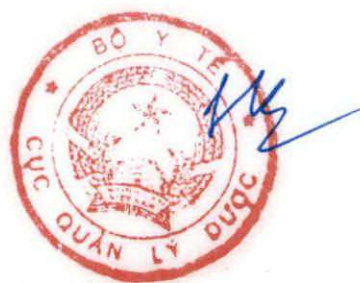
Cơ sở đăng ký thuốc

(Ký & đóng dấu)

Họ tên: Nguyễn Thị Thiện Hải

Chức danh: Giám đốc

CÔNG TY TNHH Y TẾ CÁNH CỬA VIỆT



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh