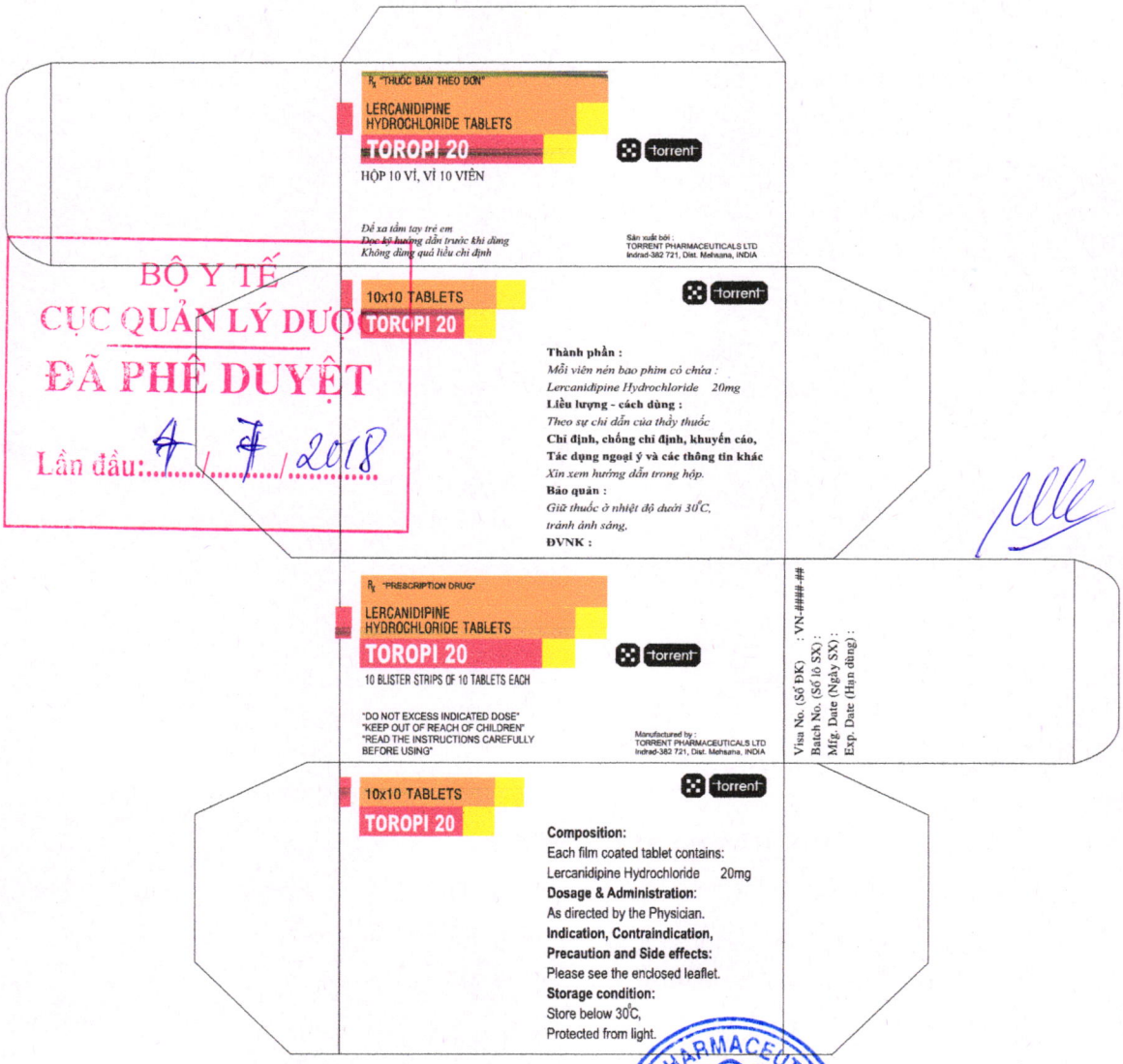
https://nhathuocngocanh.com/

197/100

MẪU NHÃN THUỐC

1. Mẫu nhãn hộp :



2. Mẫu nhãn vỉ :

https://nhathuocngocanh.com/

R_X

TOROPI 20

(Viên nén bao phim Lercanidipin hydroclorid 20 mg)

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Không dùng quá liều chỉ định.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Xin thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ

tác dụng không mong muốn nào trong quá trình sử dụng.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Lercanidipin hydroclorid ..... 20 mg

Tá dược: Cellulose microcrystalline (pH 112), tinh bột ngô, natri starch glycolate (Type A), colloidal silicon dioxide, cellulose microcrystalline (pH 113), povidon (K-30), natri stearyl fumarat, macrogol 6000, hypromellose 6 cps, sắt oxyd đỏ (E 172), Titan dioxyd (E 171).

DƯỢC LỰC HỌC:

Lercanidipin là một chất chẹn kênh calci trong nhóm dihydropyridin. Lercanidipin ức chế chọn lọc dòng calci đi xuyên qua màng vào trong các cơ trơn mạch máu và tim, trong đó tác dụng lên cơ trơn mạch máu mạnh hơn cơ trơn tim. Lercanidipin có tác dụng chống tăng huyết áp là do thuốc làm giãn trực tiếp cơ trơn, làm giảm sức cản ngoại biên toàn phần vì vậy làm giảm huyết áp. Lercanidipin chống tăng huyết áp kéo dài do nó có có tính thân dầu cao. Do tác dụng giãn mạch từ từ của Lercanidipin, hiếm gặp trường hợp hạ huyết áp cấp tính với phản xạ nhịp nhanh ở những bệnh nhân tăng huyết áp.

Như các thuốc trong nhóm 1,4 –dihydropyridin khác, tác dụng chống tăng huyết áp của Lercanidipin chủ yếu là đồng phân đối quang (S). Không thấy ảnh hưởng đáng kể của thuốc trên điện tâm đồ.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Lercanidipin được hấp thu hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh lần lượt đạt 3.30 ng/ml ± 2,09 SD và 7,66 ng/ml ± 5,90 SD trong thời gian 1,5 tới 3 giờ sau khi uống liều 10 mg và 20 mg. Sinh khả dụng đường uống khoảng 10% do thuốc bị chuyển hóa cao ở lần đầu. Sinh khả dụng tăng gấp 4 lần khi Lercanidipin được uống hơn 2 giờ sau khi ăn nhiều chất béo và cao gấp 2 lần nếu uống ngay khi vừa ăn nhiều carbonhydrat. Vì vậy, Lercanidipin nên được uống ít nhất 15 phút trước khi bữa ăn.

Khi dùng đường uống, dược động học của Lercanidipin là không tuyến tính. Sau khi dùng liều 10, 20 và 40 mg, nồng độ đỉnh đạt theo tỉ lệ 1: 3:8 và diện tích dưới đường cong đạt tỉ lệ 1:4:18, kết quả này là do chuyển hóa lần đầu của thuốc. Điều này chứng tỏ sinh khả dụng tăng lên khi tăng liều.

Hai đồng phân đối quang của Lercanidipin có cùng thời gian để đạt nồng độ đỉnh. Trung bình,

https://nhathuocngocanh.com/

nồng độ đỉnh và AUC của đồng phân S cao gấp 1,2 lần. Không thấy sự chuyển đổi qua lại giữa các đồng phân ở *in vivo*.

Phân bố:

Lercanidipin được phân bố nhanh và rộng từ máu vào các mô và tổ chức. Thuốc liên kết trên 98% với protein huyết thanh. Nồng độ Lercanidipin tự do có thể tăng lên ở bệnh nhân suy thận, suy gan vì nồng độ protein huyết thanh giảm với những bệnh nhân này.

Chuyển hóa:

Giống các dẫn chất của dihydropurin, Lercanidipin được chuyển hóa chính bởi CYP3A4. thuốc chủ yếu được chuyển thành các chất không có hoạt tính, không tìm thấy chất mẹ trong phân và nước tiểu. Gần 50% thuốc được bài tiết vào nước tiểu.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình của đồng phân S và R lần lượt là 5,8 ± 2,5 và 7,7 ± 3,8 giờ. Không thấy tích lũy thuốc khi dùng liều nhắc lại. Tác dụng của thuốc kéo dài 24 giờ là do thuốc liên kết cao với lipid màng tế bào.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

- Người lớn:

Liều khởi đầu là 10 mg x 1 lần/ 1 ngày, ít nhất 15 phút trước bữa ăn, nếu cần thiết thì tăng lên 20mg, 1 lần/ 1 ngày sau ít nhất 2 tuần. Trên một vài trường hợp khi dùng một thuốc chống tăng huyết áp như thuốc chẹn beta, thuốc lợi niệu, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin mà không đạt hiệu quả điều trị thì có thể dùng thêm Lercanidipin với liều như khi dùng một mình.

- Trẻ em, người cao tuổi, người suy gan, suy thận: xem phần "khuyến cáo và thận trọng"

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với các thuốc nhóm dihydropyridin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Hẹp động mạch chủ, đau thắt ngực không ổn định, suy tim không kiểm soát, trong vòng 1 tháng sau khi mắc nhồi máu cơ tim, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng (GFR < 30 ml/phút/1,73m^2)

Không phối hợp Lercanidipin với cyclosporin.

Phụ nữ có thai và cho con bú

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim: các thuốc nhóm dihydropyridin tác dụng ngắn có thể làm tăng nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim. Mặc dù Lercanidipin tác dụng kéo dài, nhưng cũng cần phải thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân này. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có hội chứng nút xoang. Mặc dù những nghiên cứu huyết động có kiểm soát cho thấy không gây suy giảm chức năng thất, nhưng cần thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái. Các thuốc nhóm dihydropyridin hiếm khi gây đau vùng thượng vị hoặc đau thắt ngực. Rất hiếm khi gây gia tăng tần suất, thời gian và mức độ trầm trọng của bệnh ở những bệnh nhân đã từng có cơn đau thắt ngực. Rất hiếm gặp nhồi máu cơ tim.

https://nhathuocngocanh.com/

Suy tim sung huyết: thông thường, cần dùng thận trọng các thuốc chẹn calci với bệnh nhân suy tim. Mặc dù các nghiên cứu trên động vật và các đánh giá huyết động cấp tính ở bệnh nhân còn được bảo tồn chức năng tâm thất trái không cho thấy Lercanidipin gây giảm co bóp cơ tim trực tiếp, độ an toàn với bệnh nhân suy tim xung huyết không được thiết lập.

Vì vậy, giống như các thuốc chẹn calci khác, cần dùng Lercanidipin thận trọng với các trường hợp trên.

Lercanidipine không được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân suy gan hay suy thận nặng (GFR< 30ml/phút/1,73 m^2)

Người suy thận: mặc dù dược động học của Lercanidipin ở bệnh nhân suy thận nhẹ tới vừa là tương tự với người bình thường, cần theo dõi chặt khi dùng thuốc với những bệnh nhân này. Liều 10 mg hàng ngày được dung nạp tốt nhưng cần thận trọng khi tăng liều lên 20 mg hàng ngày.

Người suy gan: dược động học ở người suy gan nhẹ không khác với người bình thường. tuy nhiên không có nghiên cứu cụ thể trên người suy gan trung bình và liều khuyến cáo chưa được thiết lập. Vì vậy cần dùng Lercanidipin thận trọng với nhóm bệnh nhân suy gan và giám sát chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị. Vì sinh khả dụng và tác dụng hạ huyết áp có thể tăng lên. Chỉ dùng cho bệnh nhân suy gan trung bình khi lợi ích mang lại nhiều hơn nguy cơ. Chống chỉ định Lercanidipin với bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi: cần thận trọng khi sử dụng mặc dù các nghiên cứu dược động học và lâm sàng cho thấy không cần hiệu chỉnh liều Lercanidipin với người cao tuổi.

Trẻ em: không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi do hiệu lực và tính an toàn cho trẻ em chưa được thiết lập.

ANH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Cần thận trọng vì thuốc có thể gây hoa mắt, mệt mỏi, suy nhược, hiếm gặp ngủ gà.

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

Phụ nữ có thai: Mức C chưa có nghiên cứu cụ thể khi dùng Lercanidipin cho phụ nữ mang thai. Nhưng không được dùng các dihydropyridin cho phụ nữ có thai do các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây dị tật không hồi phục. Do vậy không được dùng Lercanidipin cho phụ nữ mang thai và phụ nữ có thể mang thai trừ khi đã có biện pháp tránh thai an toàn.

Khi cho chuột mang thai uống Lercanidipin ở liều lớn hơn hoặc bằng 2,5 mg/kg/ngày trước khi giao phối hoặc 12 mg/kg/ ngày bắt đầu từ đầu thai kỳ thấy chuột sinh khó hơn, tăng nguy cơ thai chết lưu, làm giảm sức sống của chuột non. Không thấy ảnh hưởng lên khả năng sinh sản và sống sót của chuột non khi dùng liều 0,5mg/kg/ngày trước khi bắt đầu mang thai hoặc liều 2,5mg/kg/ngày vào giai đoạn đầu của thai kỳ. Dùng liều 2,5 mg/kg/ ngày trong suốt thai kỳ cũng làm tăng nguy cơ dị tật nội tạng thai nhi, dị tật xương ở tất cả các mức liều. Chưa có mức liều nào không gây ảnh hưởng cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú: Không có nghiên cứu đầy đủ dùng Lercanidipin cho phụ nữ nuôi con bú. Thuốc có thể bài tiết vào sữa mẹ do có tính thân dầu cao. Vì vậy, không được dùng Lercanidipin cho phụ nữ cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Lercanidipin an toàn khi dùng cùng các thuốc lợi niệu và các chất ức chế enzym chuyển angiotensin. Lercanidipin cũng có thể phối hợp với các thuốc chẹn beta mà được thải trừ dưới

https://nhathuocngocanh.com/

dạng không đổi (như tremolo).

Với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng cytochrome CY 3A4:

Vì con dường chuyển hóa chính của Lercanidipin thông qua enzym CYP3A4, các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym này có thể ảnh hưởng tới nồng độ trong máu của Lercanidipin.

Do vậy, cần thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, ritonavir và fluoxetin) vì có thể gây tăng nồng độ của Lercanidipin.

Khi phối hợp với các thuốc cảm ứng CYP3A4 như các thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin), rifampicin, tác dụng hạ huyết áp của Lercanidipin bị giảm đi. Vì vậy cần theo dõi huyết áp khi đã dùng phối hợp Lercanidipin với các thuốc này.

Cơ chất CYP3A4 và CYP2D6: ở in vivo, tác dụng ức chế CYP3A4 của Lercanidipin là không đáng kể, điều này đã được chứng minh trong nghiên cứu tương tác với midazolam ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng phối hợp nhắc lại với Lercanidipin, midazolam (một chất thử của CYP3A4 thể hoạt động) tương đương sinh học với khi dùng một mình. Tuy nhiên, cần thận trọng khi phối hợp Lercanidipin với các cơ chất của CYP3A4 mà có tác dụng điều trị hẹp như cyclosporin và thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodaron và quinidin), trừ phi có các dữ liệu đặc trưng khác.

Phối hợp Lercanidipin với cyclosporin làm tăng gấp 3 lần nồng độ trong máu và tăng 21% sinh khả dụng của Lercanidipin. Tuy nhiên khi cyclosporin được dùng cách 3 giờ sau khi dùng Lercanidipin thì sinh khả dụng của cyclosporin tăng 27%. Vì vậy, không được phối hợp hai thuốc này với nhau.

Hơn nữa các nghiên cứu tương tác ở người thấy Lercanidipin không làm thay đổi nồng độ của metoprolol, (một cơ chất điển hình của CYP2D6). Vì vậy, ở liều điều trị, Lercanidipin không ức chế chuyển hóa của các chất được chuyển hóa bởi CYP2D6.

Điều đó chứng tỏ ở in vitro sự ức chế các enzym isoenzym cytochrom P450 của Lercanidipin là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Các nghiên cứu in vitro với các vi lạp thể gan người cho thấy Lercanidipin ức chế CYP3A4 và CYP2D6 (IC 50 lần lượt là 2,6 và 0,8 mcg). Nồng độ IC50 của CYP3A4 và CYP2D6 cao hơn 160 và 40 lần so với các nồng độ đỉnh này sau khi dùng liều 20 mg.

Với thuốc chẹn beta: khi dùng Lercanidipin với metoprolol, một thuốc chẹn beta được thải trừ chủ yếu qua thận, sinh khả dụng của metoprolol không bị thay đổi, trong khi sinh khả dụng của Lercanidipin bị giảm 50%. Vì vậy, cần tăng liều Lercanidipin khi phối hợp với metoprolol. Tác dụng này cũng có thể xảy ra tương tự khi dùng Lercanidipin cùng propanolol.

Với glycosid tim: phối hợp Lercanidipin với bệnh nhân dùng kéo dài các beta-methyldigoxin (tiền chất của digoxin) không thấy tương tác dược động học nào xảy ra. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp Lercanidipin với các glycosid tim.

Với cimetidin: dùng liều cimetidin 400 mg x 2 lần/ ngày không ảnh hưởng tới nồng độ của Lercanidipin. AUC và C_{max} tăng trung bình 11%. Tuy nhiên sinh khả dụng và tác dụng hạ huyết áp của Lercanidipin có thể tăng lên khi dùng liều cao hơn.

Với simvastatin: phối hợp Lercanidipin 20 mg với simvastatin 40 mg không làm tăng sinh khả dụng của Lercanidipin. Tuy nhiên phối hợp này có thể làm sinh khả dụng của simvastatin tăng 56% và chất chuyển hóa có hoạt tính beta-hydroxyacid của nó tăng 28%. Sự thay đổi này không thực sự có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, tốt nhất nên dùng Lercanidipin vào buổi sáng và

https://nhathuocngocanh.com/

simvastatin vào buổi tối.

Với thức ăn: (xem phần dược động học) sự chuyển hóa của dihydropyridin có thể bị ức chế do nước ép bưởi, dẫn đến làm tăng nồng đọ và tác dụng hạ huyết áp. Tránh uống rượu khi dùng Lercanidipin vì có thể làm tăng tác dụng của thuốc hạ huyết áp gây giãn mạch.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Lercanidipin được hấp thu tốt. Trong chín nghiên cứu lâm sàng so sánh với giả dược với thời gian kéo dài ít nhất 4 tuần, 582 bệnh nhân dùng Lercanidipin, 292 bệnh nhân dùng giả dược. Hầu hết các tác dụng xảy ra đều liên quan tới tác dụng giãn mạch của Lercanidipin và chủ yếu là nhẹ tới vừa.

Bảng 1 sau đây liệt kê các tác dụng không mong muốn, liệt kê theo các cơ quan, được báo cáo khi dùng Lercanidipin và giả dược cho bệnh nhân bị tăng huyết áp, trong đó các trường hợp xảy ra đều lớn hơn hoặc bằng 1% ở ít nhất một nhóm dùng thuốc. (Tham khảo bảng 1)

Bảng 1:

Các tác dụng không mong muốn với tần suốt >1% ở ít nhất một nhóm dùng thuốc

Tác dụng không mong muốn	Nhóm dùng Lercanidipin liều 10 mg x 1 lần/ ngày (%)	Nhóm dùng Lercanidipin liều 20 mg x 1 lần/ ngày (đã hiệu chỉnh) (%)	Nhóm dùng giả dược (%)
Trên tim mạch:			
- Đỏ bừng (da mặt, ngực)	2,6	2,2	1,6
- Đánh trống ngực/ nhịp nhanh	1,5	1,1	0,3
Toàn thân:			
- phù ngoại biên	1,0	1,1	0,9
Thần kinh trung ương:			
- Hoa mắt chóng mặt	1,0	0,0	0,6
– Đau đầu	4,4	4,3	2,5
Gan:			
- Tăng GGT	0,0	1,1	0,3

Ngoài ra, trong một nghiên cứu với 15500 bệnh nhân điều trị bằng Lercanidipin (bao gồm các nghiên cứu trước kỳ kinh nguyệt) với liều từ 2,5 mg hàng ngày tới liều 40 mg hàng ngày và thời gian điều trị có thể là dùng đơn liều tới kéo dài hơn một năm. Các tác dụng không mong muốn không chắc chắn do thuốc và xảy ra dưới 1% nhưng lớn hơn hoặc bằng 0,1% đã được tổng hợp và báo cáo (theo các cơ quan của cơ thể).

- Tim mạch: đánh trống ngực/ nhịp nhanh.
- Thần kinh trung ương: hoa mắt, chóng mặt.
- Hệ tiêu hóa: buồn nôn, khó tiêu, đau bụng, tiêu chảy.
- Tâm thần: ngủ gà
- Toàn thân: đỏ bừng mặt, suy nhược (mệt mỏi và yếu cơ).

Hiếm gặp các tác dụng sau:

- Tim mạch: hạ áp, hạ áp tư thế đứng, phù quanh hốc mắt, đau ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim.
- Hô hấp: khó thở.

https://nhathuocngocanh.com/

- Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên: đau nửa đầu, dị cảm, tê chân.
- Xúc giác: thay đổi vị giác.
- Hệ tiêu hóa: nôn, rối loạn tiêu hóa không đặc trưng
- Gan và mật: tăng GGT
- Tiết niệu sinh dục: đa niệu, tiểu nhiều, bất lực.
- Cơ xương: đau cơ.
- Da và phần phụ: ban da, ngứa, viêm da dị ứng, nổi mề đay, tăng tiết mồ hôi.
- Tâm thần: lo lắng, ngủ gà.
- Chuyển hóa: tăng cholesterol huyết.
- Toàn thân: đau ngực, khó chịu.

Các tác dụng không mong muốn nặng được báo cáo dưới 0,002% trong các nghiên cứu lâm sàng. Hầu hết các trường hợp xảy ra đều nhẹ tới vừa.

- Thử nghiệm lâm sàng: không có báo cáo tăng đảo ngược nồng độ transaminase gan. Không thấy Lercanidipin gây ra các kết quả xét nghiệm bất thường nào. Lercanidipin không làm ảnh hưởng tới nồng độ đường huyết hoặc lipid huyết.

QUÁ LIỀU:

- Triệu chứng: có ít báo cáo quá liều khi dùng Lercanidipin. Giống như các dihydropyridin khác, triệu chứng khi quá liều có thể là giãn mạch ngoại biên quá mức dẫn tới hạ huyết áp đáng kể và gây phản xạ nhịp nhanh.
- Xử trí khi quá liều: khi bị hạ huyết áp nghiêm trọng, bị chậm nhịp và bất tỉnh, cần theo dõi tim mạch và hô hấp và cần có biện pháp hỗ trợ kịp thời. Vì Lercanidipin có tính thân dầu cao, không thể dùng thẩm tách máu để thải trừ.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg.), hạn dùng (Exp.): xin xem trên nhãn bao bì.

BẢO QUẢN:

Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim

Sản xuất bởi:

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD

Indrad, 382- 721, dist. Mehsana, India

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh