R_x *Thuốc kê đơn*

Adalat® LA

Viên phóng thích kéo dài

Bayer AG

Để thuốc xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:
Adalat®LA 30mg: 1 viên phóng thích kéo dài chứa 30mg nifedipin
Adalat®LA 60mg: 1 viên phóng thích kéo dài chứa 60mg nifedipin

Thành phần tá dược:
Hypromellose, Polyethylen oxid, Magnesi stearat, Sodium chlorid, Oxid sắt đỏ (E172/C.I. 77491), Cellulose acetat, Polyethylen glycol 3350, Hydroxypropyl cellulose, Propylen glycol, Titan dioxid (E171/C.I. 77891)

Dạng bào chế

Adalat LA 30mg: Viên phóng thích kéo dài tròn, lồi, có vỏ bọc màu hồng, một mặt có lỗ được khoan bằng laser, mặt kia là hàng chữ ADALAT 30
Adalat LA 60mg: Viên phóng thích kéo dài tròn, lồi, có vỏ bọc màu hồng, một mặt có lỗ được khoan bằng laser, mặt kia là hàng chữ ADALAT 60

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp tất cả các mức độ.
Dùng đơn độc hoặc phối hợp với một thuốc chẹn beta để dự phòng cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

1. Liều ban đầu khuyến cáo trong tăng huyết áp nhẹ đến trung bình là một viên nén 20mg một lần mỗi ngày. Đối với tăng huyết áp nặng, liều ban đầu khuyến cáo là một viên nén 30mg một lần mỗi ngày. Nếu cần thiết, có thể tăng liều lên mức tối đa 90mg một lần mỗi ngày tùy theo các yêu cầu đối với từng bệnh nhân.
2. Đối với phòng ngừa cơn đau thắt ngực, liều ban đầu khuyến cáo là một viên nén 30mg một lần mỗi ngày. Liều có thể tăng tùy theo các yêu cầu đối với từng bệnh nhân lên mức tối đa 90mg một lần mỗi ngày. Những bệnh nhân được kiểm soát tăng huyết áp hoặc các triệu chứng đau thắt ngực bằng viên nang Adalat hoặc Adalat retard có thể chuyển sang dùng Adalat LA một cách an toàn. Hiệu quả phòng ngừa cơn đau thắt ngực được duy trì khi bệnh nhân được chuyển từ các thuốc đối kháng calcium khác như diltiazem hay verapamil sang Adalat LA. Những bệnh nhân chuyển từ các thuốc đối kháng calci khác sang Adalat LA nên khởi đầu điều trị với liều khuyến cáo ban đầu là 30 mg Adalat LA một lần mỗi ngày. Sau đó có thể bắt đầu điều chỉnh liều cao hơn bảo đảm hiệu quả về lâm sàng.

Việc dùng thuốc cùng với các chất ức chế CYP 3A4 hay cảm ứng CYP 3A4 có thể dẫn đến khuyến cáo điều chỉnh liều hoặc ngừng sử dụng nifedipin (xem *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Thời gian sử dụng
Điều trị có thể được tiếp tục không hạn định.

Thông tin thêm trên những đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhi
Độ an toàn và hiệu quả của Adalat LA trên trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có đối với sử dụng nifedipine trong tăng huyết áp được mô tả ở phần *Đặc tính dược lực học.*

Người cao tuổi
Theo dữ liệu nghiên cứu dược động học của Adalat LA, không cần chỉnh liều ở người già trên 65 tuổi.

Bệnh nhân tổn thương thận
Theo dữ liệu nghiên cứu dược động học, không cần chỉnh liều ở người có tổn thương thận (xem *Dược động học).*

Cách dùng: Dùng đường uống
Thuốc được uống nguyên viên với một cốc nước, không phụ thuộc vào bữa ăn. Các lần uống thuốc nên cách nhau khoảng 24 giờ, tức là uống vào ở cùng một thời điểm mỗi ngày, nên uống vào buổi sáng. Viên nén Adalat LA phải được uống nguyên viên, không được cắn, nhai hay bẻ viên thuốc dù trong bất cứ trường hợp nào.
Tránh uống nước ép quả bưởi (xem *Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác*).

Chống chỉ định

Adalat LA không được sử dụng trên những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc các dihydropyridine khác bởi vì theo lý thuyết có thể xảy ra phản ứng chéo, hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào liệt kê trong phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Thành phần tá dược.*
Adalat LA không được sử dụng trong những trường hợp shock do tim, hẹp động *mạch rõ rệt trên lâm sàng, đau thắt ngực không ổn định, đang bị hoặc mới bị nhồi máu cơ tim trong vòng 1 tháng.*
Adalat LA không được dùng để điều trị các cơn đau thắt ngực cấp tính.
Độ an toàn của Adalat LA trong tăng huyết áp ác tính chưa được thiết lập.
Adalat LA không được dùng để dự phòng thứ cấp bệnh nhồi máu cơ tim.
Do thời gian tác dụng của dạng bào chế, nên Adalat LA không được dùng cho bệnh nhân suy gan.
Adalat LA không được dùng cho bệnh nhân có bệnh sử tắc nghẽn dạ dày-ruột, thực quản hoặc hẹp đường kính của đường ruột ở bất cứ mức độ nào.
Adalat LA không được dùng ở những bệnh nhân có túi cùng Kock (thủ thuật mở thông hồi tràng sau phẫu thuật cắt bỏ đại trực tràng).
Adalat LA chống chỉ định ở bệnh nhân bị bệnh viêm ruột hoặc bệnh Crohn.
Nifedipine không được dùng phối hợp với rifampicin vì có thể không đạt được nồng độ nifedipine hiệu quả trong huyết tương do sự cảm ứng enzyme (xem *Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác*)

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phải uống nguyên viên nén Adalat LA, không được cắn, nhai hay bẻ viên thuốc dù trong bất cứ trường hợp nào.
Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân hạ huyết áp vì có nguy cơ làm giảm thêm huyết áp và phải cẩn thận đối với bệnh nhân có huyết áp rất thấp (hạ huyết áp trầm trọng với mức huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg).
Không nên sử dụng Adalat LA trong thời gian mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần phải được điều trị bằng nifedipine. Nên để dành Adalat LA cho phụ nữ bị tăng huyết áp nặng không đáp ứng với các điều trị chuẩn (xem *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*)
Ngoài ra phải theo dõi cẩn thận huyết áp khi dùng nifedipine với magnesium sulfate tiêm tĩnh mạch, do khả năng tụt huyết áp quá mức có thể gây hại cho cả bà mẹ và thai nhi. Để biết thêm thông tin về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, xem *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.*
Không khuyến cáo sử dụng Adalat LA trong thời kì cho con bú vì nifedipine được báo cáo là có tiết vào sữa mẹ và ảnh hưởng của phơi nhiễm nifedipine đối với trẻ nhỏ chưa được biết (xem *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*)
Adalat LA có thể được dùng phối hợp với các thuốc chẹn beta và các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, tuy nhiên cần lưu ý đến khả năng tác dụng hiệp đồng dẫn đến giảm huyết áp tư thế. Adalat LA có thể sẽ không ngăn ngừa các tác dụng hồi ứng lại sau khi ngừng liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác.
Nên thận trọng khi sử dụng Adalat LA trên bệnh nhân có dự trữ tim kém. Đôi khi có thể quan sát thấy suy tim trở nên xấu hơn với nifedipine.
Có thể cần phải điều chỉnh kiểm soát đường huyết đối với bệnh nhân đái tháo đường dùng Adalat LA
Ở những bệnh nhân thẩm tách máu bị tăng huyết áp ác tính và giảm thể tích máu, có thể xảy ra giảm huyết áp rõ rệt.
Vì lớp màng bên ngoài của viên nén Adalat LA không được tiêu hóa, nên có thể nhìn thấy hình viên thuốc nguyên trong bồn vệ sinh hoặc trong phân của bệnh nhân. Do đó nên cẩn thận khi dùng Adalat LA cho bệnh nhân vì các triệu chứng tắc nghẽn có thể xảy ra. Hiện tượng dị vật dạ dày có thể xảy ra trong các trường hợp rất hiếm gặp và có thể cần can thiệp bằng phẫu thuật.
Các triệu chứng tắc nghẽn đã được mô tả trong các trường hợp riêng lẻ mà không có bệnh sử rối loạn tiêu hóa được biết.
Khi chụp X-quang với chất cản quang barium, Adalat LA có thể tạo hình ảnh dương tính giả.
Ở bệnh nhân có tổn thương chức năng gan nhẹ, vừa phải hoặc nặng, *cần theo dõi* kỹ, và có thể giảm liều.
Nifedipin được chuyển hóa qua hệ thống Cytochrome P450 3A4, những thuốc được biết ức chế hay cảm ứng hệ thống enzym này vì thế có thể làm thay đổi chuyển hóa bước đầu hay độ thanh thải của nifedipin.
Vì vậy, các thuốc ức chế hệ thống Cytochrome P450 3A4 có thể dẫn tới sự tăng nồng độ của nifedipin trong huyết tương như:
- Kháng sinh nhóm macrolide (ví dụ : erythromycin)
- Thuốc chống HIV ức chế protease (ví dụ : ritonavir)
- Thuốc chống nấm nhóm azole (ví dụ : ketoconazole)
- Thuốc chống trầm cảm nefazodone và fluoxetine
- Quinupristin/dalfopristin
- Acid valproic
- Cimetidine

Khi dùng chung với các thuốc này phải theo dõi huyết áp và nếu cần, phải cân nhắc đến việc giảm liều nifedipin.
Sự tăng liều tới mức tối đa một ngày là 120mg nifedipin có thể dẫn đến tăng hấp thu 2 mmol natri mỗi ngày. Do vậy nên cân nhắc tới việc kiểm soát lượng natri đưa vào cơ thể bệnh nhân.
Sử dụng thuốc trên những đối tượng đặc biệt: xem *Cách dùng, liều dùng.*

Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

Thuốc ảnh hưởng đến nifedipin:
Nifedipin được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P 450 3A4, có ở cả niêm mạc ruột và gan. Do đó những thuốc có tác dụng hoặc ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzyme này có thể làm thay đổi bước chuyển hóa đầu tiên tại gan (sau khi uống) hoặc độ thanh thải nifedipin.
Nên tính đến về mức độ cũng như thời gian tương tác khi sử dụng nifedipin cùng với các thuốc sau:

Rifampicin:
Rifampicin cảm ứng mạnh hệ thống cytochrome P 450 3A4. Khi dùng phối hợp rifampicin, sinh khả dụng của nifedipin giảm rõ rệt, làm giảm hiệu quả điều trị. Do đó, chống chỉ định sử dụng phối hợp nifedipin với rifampicin.
Khi dùng chung với các chất ức chế hệ thống cytochrome P450 3A4 ở mức độ nhẹ đến trung bình sau đây nên theo dõi huyết áp, nếu cần phải xem xét giảm liều nifedipine.
Trong phần lớn các trường hợp này, cho đến nay chưa có nghiên cứu chính quy nào đánh giá khả năng xảy ra tương tác giữa nifedipine với các thuốc được liệt kê.
Các thuốc làm tăng tác dụng nifedipine:
- *kháng sinh macrolide (ví dụ erythromycin)*
- *thuốc kháng HIV ức chế protease (ví dụ ritonavir)*
- *thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole)*
- *fluoxetine*
- *nefazodone*
- *quinupristin/dalfopristin*
- *cisapride*
- *acid valproic*

Scanned with CamScanner

- *cimetidine*
- *diltiazem*

Khi dùng đồng thời với các chất cảm ứng hệ cytochrome P450 3A4, cần theo dõi sự đáp ứng lâm sàng của nifedipine và nếu cần, xem xét tăng liều nifedipine. Nếu tăng liều nifedipine trong thời gian sử dụng kết hợp cả hai thuốc, khi ngừng điều trị với thuốc kia cần xem xét giảm liều nifedipine.

Các thuốc làm giảm tác dụng nifedipine:
- *rifampicin (xem ở trên)*
- *phenytoin*
- *carbamazepine*
- *phenobarbital*

Ảnh hưởng của nifedipin đến các thuốc khác

Các thuốc hạ huyết áp

Nifedipine có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp khi dùng đồng thời các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn β, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin 1 (AT-1), thuốc chẹn kênh calci khác, thuốc chẹn α-adrenergic, chất ức chế PDE5, và α-methyldopa.

Khi dùng nifedipin đồng thời với thuốc chẹn β, bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận vì sự hạ huyết áp khá nghiêm trọng có thể xảy ra. Trong một số trường hợp riêng biệt, có thể làm nặng hơn tình trạng suy tim.

Digoxin:

Dùng đồng thời nifedipin và digoxin có thể làm giảm độ thanh thải digoxin, vì vậy làm tăng nồng độ digoxin huyết tương. Do đó, nên lưu ý theo dõi triệu chứng quá liều digoxin ở bệnh nhân. Nếu cần, nên giảm liều glycoside.

Quinidine:

Khi nifedipin được dùng đồng thời với quinidine, người ta nhận thấy trên từng trường hợp riêng rẽ nồng độ quinidine giảm hoặc sau khi ngưng điều trị nifedipine, nồng quinidine tăng cao rõ rệt. Vì thế, cần theo dõi nồng độ quinidine hay phải điều chỉnh liều nếu dùng phối hợp hoặc ngưng sử dụng nifedipin. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và, nếu cần, nên giảm liều nifedipine.

Tacrolimus:

Được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P450 3A4. Các dữ liệu được công bố gần đây cho rằng có thể phải giảm liều nifedipine khi dùng đồng thời với tacrolimus trong từng trường hợp riêng rẽ. Khi dùng phối hợp cả hai loại thuốc trên, nên theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết thanh và giảm liều nifedipine khi cần.

Tương tác thuốc – thức ăn

Nước ép quả bưởi

Nước ép quả bưởi ức chế hệ thống cytochrome P450 3A4. Uống nifedipine cùng với nước ép quả bưởi vì thế làm tăng nồng độ nifedipin trong huyết tương và kéo dài tác dụng của nifedipine do làm giảm chuyển hóa bước đầu hay giảm thanh thải. Hậu quả là có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Sau khi uống nước ép quả bưởi đều đặn, tác dụng này có thể kéo dài ít nhất 3 ngày sau lần uống nước ép quả bưởi cuối cùng. Do vậy phải tránh uống nước ép quả bưởi khi uống nifedipin.

Các dạng tương tác thuốc khác

Nifedipin có thể làm tăng giả tạo giá trị quang phổ của acid vanillyl-mandelic trong nước tiểu. Tuy nhiên đo bằng phương pháp HPLC không bị ảnh hưởng.

- **Tương kỵ**

Không có

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không nên sử dụng nifedipine trong thời gian mang thai trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần phải điều trị bằng nifedipine (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Chưa có đầy đủ các nghiên cứu và kiểm soát tốt được thực hiện trên phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy nifedipin gây ra độc tính phôi thai, bào thai và sinh quái thai (xem *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Từ các bằng chứng lâm sàng hiện có, chưa xác định được các nguy cơ cụ thể trước khi sinh, mặc dù có sự gia tăng ngạt chu sinh, mổ bắt con cũng như sinh non và chậm tăng trưởng trong tử cung đã được báo cáo. Người ta vẫn chưa rõ là các báo cáo này là do bệnh tăng huyết áp nền, việc điều trị bệnh hay do tác dụng đặc hiệu của thuốc.

Thông tin hiện nay chưa đầy đủ để loại trừ các tác dụng bất lợi của thuốc trên trẻ chưa sinh ra và sơ sinh. Vì vậy bất kỳ việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai nào cũng cần đánh giá thận trọng về nguy cơ và lợi ích trên từng cá nhân và chỉ được xem xét nếu tất cả các lựa chọn điều trị khác không được chỉ định hoặc không có hiệu quả.

Phù phổi cấp đã được quan sát thấy khi sử dụng các thuốc chẹn kênh calci, bao gồm các nifedipine khác, để giảm co thắt trong thai kỳ (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*), đặc biệt là trong trường hợp đa thai (thai đôi hoặc nhiều hơn), với đường tiêm tĩnh mạch và/hoặc sử dụng đồng thời với thuốc chủ vận beta-2.

Phụ nữ cho con bú

Nifedipine được tiết vào sữa mẹ. Nồng độ nifedipine trong sữa mẹ tương đương với nồng độ thuốc trong huyết thanh của người mẹ. Đối với các dạng bào chế phóng thích tức thì, người ta đề xuất trì hoãn việc cho con bú hoặc vắt sữa trong 3-4 giờ sau khi uống thuốc để giảm mức tiếp xúc với nifedipine đối với trẻ (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thụ tinh trong ống nghiệm

Trong những trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm riêng lẻ, các chất kháng calci như nifedipin gây ra những biến đổi về sinh hóa có thể hồi phục ở phần đầu của tinh trùng có thể làm suy giảm chức năng tinh trùng. Ở những người đàn ông muốn có con bằng phương pháp thụ tinh nhân tạo nhưng thất bại nhiều lần, và khi không tìm được một lý do nào khác, thì chất kháng calci như nifedipin có thể được xem là một nguyên nhân.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Phản ứng đối với thuốc thay đổi tùy theo từng bệnh nhân, có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Điều này đặc biệt xảy ra khi bắt đầu điều trị, thay đổi thuốc và khi uống rượu kèm theo.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) dựa trên các nghiên cứu với giả dược và nifedipin được thu thập theo các mẫu báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc CIOMS nhóm III về tần suất xuất hiện (Cơ sở các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng: nifedipin n = 2.661; giả dược n= 1.468; ngày 22/02/2006 và trong thử nghiệm ACTION: nifedipin n= 3.825, giả dược n = 3.840) được liệt kê dưới đây:

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

Các tần suất ADR được báo cáo với các sản phẩm có chứa nifedipin được tóm tắt trong bảng dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự độ trầm trọng giảm dần .

Các tần suất được xác định là thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1,000 đến < 1/100) và hiếm gặp (≥ 1/10,000 đến < 1/1000.

Các ADR chỉ được định danh trong thời gian theo dõi sau khi đưa ra marketing, và cho tần suất không thể ước lượng, được liệt kê dưới đây "Không biết".

Xếp loại theo hệ thống cơ quan (MedDRA)	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				Chứng 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])	Ngứa, Mày đay, Nổi mẩn	Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ
Rối loạn tâm thần		Các 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, Choáng váng, Run	Dị cảm/ loạn cảm	Giảm cảm giác Buồn ngủ
Rối loạn mắt		Rối loạn thị giác		Đau mắt
Rối loạn tim		Chứng mạch nhanh, Hồi hộp		Đau ngực (cơn đau thắt ngực)
Rối loạn mạch	Phù, Giãn mạch	Hạ huyết áp, Ngất		
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất		Chảy máu cam, Xung huyết mũi		Khó thở Phù phổi[2]
Rối loạn tiêu hoá	Táo bón	Đau bụng, dạ dày-ruột, Buồn nôn, Khó tiêu, Đầy hơi, Khô miệng	Tăng sản lợi	Dị vật tiêu hoá, Khó nuốt, Tắc ruột, Loét đường tiêu hóa, Nôn, Suy cơ vòng dạ dày-thực quản
Rối loạn hệ gan mật		Tăng các men gan thoáng qua		Vàng da
Rối loạn da và tổ chức dưới da		Ban đỏ		Hoại tử thượng bì gây độc Nhạy cảm với ánh sáng, phản ứng dị ứng Ban xuất huyết có thể sờ thấy được
Rối loạn hệ cơ xương, và mô liên kết		Chuột rút, sưng khớp		Đau khớp Đau cơ
Rối loạn thận và đường tiết niệu		Tiểu nhiều, Tiểu khó		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		Rối loạn cương dương		
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Cảm thấy không khoẻ	Đau không đặc hiệu, Lạnh run		

[1] = có thể đe dọa đến tính mạng

[2] = các ca được báo cáo khi sử dụng thuốc với mục đích giảm co thắt trong thai kỳ (xem *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Ở những bệnh nhân thẩm tách máu có tăng huyết áp và giảm thể tích máu ác tính, có thể xảy ra hiện tượng giảm huyết áp rõ 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 trí

Triệu chứng: trong trường hợp ngộ độc nifedipine nặng, người ta quan sát thấy 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 do tim kèm phù phổi.

Xử trí quá liều ở người

Ưu tiên hàng đầu là loại bỏ hoạt chất và hồi phục ổn định các bệnh lý tim mạch. Cần phải loại bỏ thuốc càng hoàn toàn càng tốt, gồm cả ở ruột non, để tránh tình trạng hấp thu hoạt chất tiếp tục sau đó.

Lợi ích của việc rửa dạ dày chưa được khẳng định.

1. Xem xét sử dụng than hoạt tính (50g cho người trưởng thành, 1g/kg cho trẻ em) nếu bệnh nhân nhập viện trong vòng 1 giờ sau khi uống một lượng thuốc có thể gây độc.
   Mặc dù có vẻ hợp lý khi giả định rằng việc dùng than hoạt tính muộn có thể hữu ích đối với các chế phẩm phóng thích kéo dài (Sustained Release, Modified Release), nhưng vẫn không có bằng chứng nào hỗ trợ cho điều này.
2. Cân nhắc lựa chọn khác là rửa dạ dày ở người trưởng thành trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều thuốc có khả năng đe dọa tính mạng.
3. Xem xét sử dụng thêm liều than hoạt tính mỗi 4 giờ nếu đã uống một lượng đáng kể trên lâm sàng thuốc dạng phóng thích kéo dài, cùng với một liều thuốc nhuận tràng thẩm thấu (ví dụ sorbitol, lactulose hoặc magnesium sulfat).
4. Bệnh nhân không có triệu chứng nên được theo dõi trong ít nhất 4 giờ sau khi uống thuốc và trong 12 giờ nếu uống thuốc dạng phóng thích kéo dài.

Scanned with CamScanner

Thẩm tách máu không có tác dụng, vì nifedipine không thể thẩm phân, nhưng truyền huyết tương thay thế (thuốc gắn kết nhiều với protein huyết tương, thể tích phân bố tương đối thấp) có thể thích hợp.

Triệu chứng chậm nhịp tim có thể được điều trị bằng atropine, thuốc giống giao cảm beta (β-sympathomimetic), hoặc đặt máy tạo nhịp tạm thời nếu cần.

Hạ huyết áp do hậu quả của shock do tim và giãn động mạch có thể được điều trị bằng calci (10-20 ml dung dịch calci gluconate 10% tiêm tĩnh mạch chậm trên 5-10 phút). Nếu chưa đủ hiệu quả, có thể tiếp tục điều trị, đồng thời theo dõi ECG. Nếu không nâng được huyết áp bằng calci, có thể dùng thêm các thuốc giống giao cảm gây co mạch như dopamine hoặc noradrenaline. Liều lượng sử dụng các loại thuốc trên tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

Cần thận trọng khi truyền dịch thêm do quá tải đối với tim gây nguy hiểm.

Đặc tính dược lý học

Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: C08CA05

Nifedipine là một chất đối kháng calci đặc hiệu thuộc nhóm 1,4-dihydropyridine. Chất đối kháng calci làm giảm dòng ion calci qua màng vào trong tế bào thông qua kênh calci chậm. Nifedipine tác dụng chủ yếu lên tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn của động mạch vành và các mạch máu đối kháng ngoại biên.

Tác dụng chính của nifedipine là giãn cơ trơn động mạch, bao gồm cả tuần hoàn mạch vành và ngoại vi.

Viên nén Adalat LA được bào chế để có thể đạt được sự phóng thích có kiểm soát nifedipine ở mức đủ để đạt được hiệu quả sử dụng lâm sàng với liều uống thuốc một lần mỗi ngày.

Trong tăng huyết áp, tác dụng chính của nifedipine là gây giãn mạch ngoại vi và do đó làm giảm sức cản ngoại vi. Nifedipine uống một lần mỗi ngày có tác dụng kiểm soát sự tăng huyết áp trong 24 giờ. Nifedipine có thể làm giảm huyết áp theo tỉ lệ với nồng độ ban đầu của thuốc. Ở những người huyết áp bình thường, nifedipine ít hoặc không có tác dụng trên huyết áp.

Trong cơn đau thắt ngực, Adalat LA giảm sức cản của mạch máu ngoại biên và động mạch vành, dẫn đến sự gia tăng dòng đến máu mạch vành, cung lượng tim và thể tích nhát bóp, trong khi giảm hậu gánh. Ngoài ra, nifedipine làm giãn vừa phải cả hai loại động mạch vành bình thường và xơ vữa, do đó bảo vệ tim chống co thắt động mạch vành và cải thiện sự tưới máu cho cơ tim bị thiếu máu cục bộ. Nifedipine làm giảm tần suất các cơn đau thắt ngực và các thay đổi trên ECG do thiếu máu cục bộ bất kể sự góp phần có liên quan của co thắt động mạch vành hay xơ vữa động mạch.

Ở tim, nifedipine làm giãn động mạch vành, nhất là các mạch máu có độ dẫn lớn, ngay cả ở đoạn không có thành mạch của những vùng bị hẹp một phần. Ngoài ra 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 làm giảm nhu cầu tiêu thụ oxy do giảm kháng lực ngoại biên (hậu gánh). 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 các tiểu động mạch, do đó giảm kháng lực ngoại biên nên giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị nifedipine, có thể có phản xạ tăng nhịp tim thoáng qua và do đó làm tăng cung lượng tim. Tuy nhiên sự gia tăng này không đủ bù trừ cho sự giãn mạch. Hơn nữa, nifedipine làm tăng sự bài tiết muối, nước cả khi dùng ngắn hạn và lâu dài. Tác dụng hạ áp của nifedipine đặc biệt tăng đáng kể ở các bệnh nhân tăng huyết áp.

Trong một nghiên cứu tiên cứu, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược và đa trung tâm theo dõi đến 5 năm bao gồm 7665 bệnh nhân mắc chứng đau thắt ngực ổn định qua điều trị chuẩn trong thực hành tốt nhất, hiệu quả kết cục lâm sàng của Adalat LA so với giả dược đã được khảo sát.

Tiêu chí đánh giá chính yếu về hiệu quả điều trị (tỉ lệ chết phối hợp bởi bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực dai dẳng, suy tim mới, đột quỵ gây tàn tật, tái phân bố mạch ngoại biên) không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân được chỉ định Adalat LA (n = 3825) và bệnh nhân sử dụng giả dược (n = 3840) (P = 0,54).

Trong một phân tích phân nhóm được xác định trước gồm 3997 bệnh nhân mắc cơn đau thắt ngực có tăng huyết áp lúc ban đầu, sử dụng Adalat LA dẫn đến giảm có ý nghĩa 13% tiêu chí chính về hiệu quả điều trị.

Adalat LA đã được chứng minh là an toàn vì tiêu chí đánh giá chính về an toàn (tỉ lệ chết phối hợp bởi bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim và đột quỵ gây tàn tật) tương tự ở cả hai nhóm điều trị (P=0,86).

Adalat LA có hiệu quả rõ ràng trên 2 trong 3 tiêu chí phụ được xác định trước. Tỉ lệ phối hợp tử vong, các biến cố tim mạch chính, sự tái phân bố mạch và chụp X quang mạch vành giảm đi 11% (P=0,0012), lý do chính là sự giảm rõ nhu cầu chụp X quang mạch vành. Nhóm sử dụng nifedipine có ít hơn 150 biến cố đầu tiên là chụp X quang mạch vành so với nhóm dùng giả dược. Các biến cố về mạch máu giảm 9% (P=0,027), lý do chính là giảm nhu cầu can thiệp mạch vành qua da và phẫu thuật bắt cầu. Tóm lại, có ít hơn 89 thủ thuật là các biến cố đầu tiên trong nhóm nifedipine so với giả dược. Kết quả của tiêu chí phụ thứ 3 là biến cố mạch máu lớn không có sự khác nhau giữa 2 nhóm điều trị (P=0,26).

Đối tượng bệnh nhi

Hiện có rất ít thông tin so sánh nifedipine với các thuốc chống tăng huyết áp khác cho cả tăng huyết áp cấp tính lẫn tăng huyết áp lâu dài với các dạng bào chế và liều dùng khác nhau. Hiệu quả chống tăng huyết áp của nifedipine đã được chứng minh nhưng liều khuyến cáo, tính an toàn khi dùng kéo dài và hiệu quả trên kết cục tim mạch vẫn chưa được thiết lập. Chưa có dạng bào chế cho bệnh nhi.

Đặc tính dược động học

Viên Adalat LA được sản xuất nhằm cung cấp nifedipine ở tỉ lệ xấp xỉ không đổi trong 24 giờ. Nifedipine được phóng thích từ viên thuốc bắt đầu ở tốc độ từ mức zero qua quá trình hút-đẩy thẩm thấu, được kiểm soát qua màng. Đặc tính dược động học của dạng bào chế này được đặc trưng bởi sự dao động giữa đỉnh-đáy thấp. Nồng độ thuốc trong huyết tương từ 0 - 24 giờ so với thời gian ở trạng thái ổn định là không thay đổi (plateau-like) làm cho viên nén Adalat LA phù hợp để uống một lần trong ngày. Tốc độ phóng thích thuốc không phụ thuộc độ pH hoặc nhu động ruột. Khi nuốt, các thành phần trơ về mặt sinh học của viên thuốc vẫn còn nguyên trong thời gian vận chuyển trong đường tiêu hóa và sẽ được thải vào trong phân dưới dạng vỏ bọc không hòa tan.

Hấp thu

Sau khi uống, nifedipine được hấp thu gần như hoàn toàn. Khả dụng toàn thân của nifedipine uống dạng phóng thích ngay (viên nang nifedipine) là 45 -56% do tác dụng chuyển hoá đầu tiên.

Sinh khả dụng ở trạng thái ổn định của viên nén Adalat LA vào khoảng 68-86% so với viên nang nifedipine. Thức ăn làm thay đổi nhẹ mức độ hấp thu ban đầu nhưng không làm ảnh hưởng đến mức độ khả dụng của thuốc.

Sau khi uống liều Adalat LA, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng với tốc độ có kiểm soát và đạt tới trạng thái ổn định khoảng 6 đến 12 giờ. Những ngày dùng các liều thuốc tiếp theo, nồng độ thuốc trong huyết tương tương đối hằng định ở mức này được duy trì với dao động đỉnh-đáy thấp nhất trong 24 giờ dùng thuốc (0,9 – 1,2 ng/ml).

Bảng dưới đây chỉ ra nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của viên nén Adalat LA và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (t_{max})

	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Adalat LA 30	20 – 21	12 – 15 *
Adalat LA 60	43 – 55	7 – 9 *

* không rõ ràng vì diễn tiến nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định theo thời gian.

Phân bố

Có khoảng 95% nifedipine được gắn kết với protein huyết tương (albumin). Thời gian phân bố bán phần sau khi truyền tĩnh mạch được xác định là 5 đến 6 phút.

Sinh chuyển hóa

Sau khi uống, nifedipine được chuyển hoá ở thành ruột và gan, chủ yếu qua quá trình oxy hoá. Các chất chuyển hoá này 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. Nifedipine dạng không chuyển hoá được tìm thấy với lượng rất nhỏ (dưới 0,1%) trong nước tiểu.

Thải trừ

Thời gian bán thải cuối cùng từ 1,7 đến 3,4h ở các dạng bào chế quy ước (nifedipine viên nang). Thời gian bán thải cuối cùng của Adalat LA không thể hiện một tham số có ý nghĩa vì nồng độ ổn định trong huyết tương được duy trì trong thời gian phóng thích từ viên thuốc và hấp thu. Sau khi phóng thích và hấp thu liều cuối cùng, nồng độ thuốc trong huyết tương cuối cùng sẽ giảm xuống với thời gian bán thải như đối với dạng bào chế quy ước.

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

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về dược động học của nifedipin giữa các đối tượng khỏe mạnh và các đối tượng có suy thận. Do đó, không cần thiết điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân bị suy gan, thời gian bán thải thuốc kéo dài rõ rệt và độ thanh thải toàn phần giảm. Do thời gian tác dụng của dạng bào chế, không nên sử dụng Adalat LA ở những bệnh nhân này.

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 qua đường uống của nifedipine 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 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 khi dùng thuốc*).

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy hại đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về độc tính đối với liều đơn hoặc liều lặp lại, độc tính trên gen hay khả năng gây ung thư.

Sau khi dùng nifedipine qua đường tiêm tĩnh mạch và uống cho các loài động vật khác nhau, giá trị LD_{50} (mg/kg) thu được như sau:

Chuột nhắt:	Uống: 494 (421-572)*;	i.v.: 4,2 (3,8-4,6)*.
Chuột cống:	Uống: 1022 (950-1087)*;	i.v.: 15,5 (13,7-17,5)*.
Thỏ	Uống: 250-500;	i.v.: 2-3.
Mèo	Uống: ~ 100;	i.v.: 0,5-8.
Chó	Uống: > 250;	i.v.: 2-3.
		* khoảng tin cậy 95%

Trong các nghiên cứu độc tính bán cấp và bán trường diễn trên chuột và chó, nifedipine được dung nạp mà không có bất cứ tổn thương nào ở liều uống lên đến 50 mg /kg (chuột) và 100 mg /kg (chó) trong khoảng thời gian lần lượt là mười ba và bốn tuần. Sau khi tiêm tĩnh mạch ở chó, mức dung nạp lên đến 0,1 mg / kg nifedipine trong sáu ngày mà không có tổn thương nào. Ở chuột, mức dung nạp tiêm tĩnh mạch hàng ngày là 2,5 mg /kg nifedipine trong khoảng thời gian ba tuần mà không có tổn thương nào.

Trong các nghiên cứu độc tính mạn ở chó với điều trị kéo dài đến một năm, nifedipine được dung nạp không có tổn thương nào ở liều uống lên đến và kể cả 100 mg/ kg. Ở chuột, tác dụng độc xảy ra ở nồng độ trên 100 ppm trong thức ăn (khoảng 5-7 mg /kg khối lượng cơ thể).

Trong một nghiên cứu gây ung thư ở chuột (hai năm), không có bằng chứng về tác dụng gây ung thư của nifedipine.

Độc tính trên cơ quan sinh sản

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

Những dị dạng tứ chi và bất thường ngón thường có thể là do tổn thương tưới máu tử cung, nhưng cũng quan sát thấy trên những động vật được điều trị nifedipine đơn độc sau khi kết thúc giai đoạn hình thành tổ chức.

Sử dụng nifedipine có liên quan đến nhiều loại tác dụng độc cho bào thai, nhau thai và thai nhi, bao gồm cả tình trạng bào thai bị còi cọc (trên chuột và thỏ), nhau thai nhỏ và lớp nhung mao màng đệm (ở khỉ) kém phát triển, gây chết bào thai và thai nhi (chuột và thỏ) và kéo dài thời gian thai nghén/ giảm khả năng sống còn sơ sinh (ở chuột, chưa đánh giá ở các loài khác). Tất cả các liều liên quan tác dụng gây quái thai, độc cho bào thai hay thai nhi ở động vật gây độc cho cả thể mẹ ở liều cao gấp nhiều lần so với liều tối đa dùng cho người.

Scanned with CamScanner

Hạn dùng

Adalat LA 60mg : **48** tháng kể từ ngày sản xuất
Adalat LA 30mg : **48** tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Trong Adalat LA, thuốc được chứa trong một vỏ bọc không bị hấp thu làm cho thuốc được phóng thích từ từ vào cơ thể để hấp thu. Khi quá trình này hoàn tất, viên thuốc rỗng được thải ra khỏi cơ thể và có thể để ý thấy trong phân.

Hoạt chất chứa trong viên thuốc Adalat LA nhạy cảm với ánh sáng được bảo vệ tránh ánh sáng bên trong và bên ngoài bao bì. Không được để thuốc nơi ẩm và phải uống ngay sau khi lấy thuốc ra khỏi vỉ.

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

Quy cách *đóng gói*

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Nhà sản xuất

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen, Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 30/03/2023
Adalat LA/CCDS17/161215/PI VN02

Bayer

Scanned with CamScanner