

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: **R_x Nitralmyl 0,6**

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc".

"Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng".

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén đặt dưới lưỡi chứa:

Thành phần dược chất: Glyceryl trinitrat 2% (kl/kl) trong lactose
tương ứng với glyceryl trinitrat.....0,6mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, glyceryl monostearat, pregelatinized starch, natri croscarmellose, colloidal silicon dioxide, calci stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén đặt dưới lưỡi.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén đặt dưới lưỡi hình trụ màu trắng hoặc trắng ngà, mặt viên nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định

Thuốc được chỉ định để giảm triệu chứng cấp tính của cơn đau thắt ngực hoặc dự phòng cơn đau thắt ngực cấp tính do bệnh động mạch vành.

6. Cách dùng, liều dùng

Giảm triệu chứng cấp tính của cơn đau thắt ngực:

Ngậm dưới lưỡi 1 viên, cứ sau 5 phút lại ngậm 1 viên cho đến hết cơn đau. Nếu cơn đau kéo dài sau khi dùng tổng cộng 3 viên trong thời gian 15 phút hoặc cơn đau khác với cơn đau thường gặp, cần yêu cầu chăm sóc y tế. Nếu quá 20 phút không cắt được cơn đau thì phải xem lại chẩn đoán (trong nhồi máu cơ tim, cơn đau kéo dài quá 20 phút, không cắt được với glyceryl trinitrat). Trong ngày có thể dùng lại nhiều lần nếu cơn đau lại tái diễn và người bệnh không bị đau đầu, hạ huyết áp.

Trong thời gian dùng thuốc, bệnh nhân nên nghỉ ngơi, tốt nhất là nên dùng thuốc ở tư thế ngồi.

Dự phòng cơn đau thắt ngực: Ngậm dưới lưỡi 1 viên trước khi thực hiện các hoạt động có khả năng gây cơn đau thắt ngực.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- *Người cao tuổi:* Có nguy cơ cao bị hạ huyết áp tư thế đứng ở những bệnh nhân cao tuổi, do đó phải dùng liều thấp khi bắt đầu và tăng liều chậm hơn ở những bệnh nhân này.

- *Trẻ em:* Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được chứng minh.

- *Người suy gan/ suy thận:* Theo các thông tin có được, việc điều chỉnh liều là không cần thiết khi bị suy gan và / hoặc suy thận.

7. Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Huyết áp thấp, suy tim mạch.

Thiếu máu nặng.

Tăng áp lực nội sọ do chấn thương đầu hoặc xuất huyết não.

Nhồi máu cơ tim thất phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt.

Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Glôcôm góc đóng.

Chống chỉ định dùng kèm với các thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5) như sildenafil citrat, tadalafil, vardenafil hydroclorid vì các thuốc này đã được chứng minh là có tác dụng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat hữu cơ.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

* **Cảnh báo**



Những lợi ích của glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tính, suy tim sung huyết chưa được xác định. Nếu những bệnh nhân này dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi, phải giám sát lâm sàng hoặc huyết động cẩn thận để phòng trường hợp bị hạ huyết áp và nhịp tim nhanh.

*** Thận trọng**

Chỉ nên sử dụng liều nhỏ nhất để giảm cơn đau cấp tính. Sử dụng thuốc quá nhiều có thể dẫn đến giảm dung nạp thuốc. Khi dùng thuốc phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thể đứng và đau đầu ở một số bệnh nhân, nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc. Khi dùng liều cao không nên giảm thuốc đột ngột.

Hạ huyết áp nặng, đặc biệt là hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra với liều nhỏ glyceryl trinitrat. Thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn hoặc ở những bệnh nhân đã được hạ huyết áp. Hạ huyết áp gây ra bởi glyceryl trinitrat có thể đi kèm với chậm nhịp tim và làm tăng đau thắt ngực.

Dùng nhóm thuốc nitrat có thể làm nặng thêm bệnh đau thắt ngực do bệnh cơ tim phì đại.

So với các dạng bào chế khác của glyceryl trinitrat, tác dụng của glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi lên sức chịu đựng khi tập thể dục (exercise tolerance) kém hơn.

Trong số những người tiếp xúc lâu dài với nitrat hữu cơ, đã xảy ra triệu chứng đau ngực, nhồi máu cơ tim cấp tính và thậm chí tử vong đột ngột trong quá trình ngừng tạm thời tiếp xúc với nitrat hữu cơ.

Nên ngừng thuốc nếu giảm thị lực hoặc khô miệng.

Liều lượng glyceryl trinitrat dư thừa có thể gây đau đầu nghiêm trọng.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy gan, suy thận nặng, cường tuyến giáp, suy dinh dưỡng. Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Glyceryl trinitrat nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu não vì các triệu chứng có thể sớm xảy ra do hạ huyết áp.

Glyceryl trinitrat có thể làm giảm tình trạng thiếu oxy ở bệnh nhân mắc bệnh phổi hoặc bệnh tim phổi.

Thuốc có chứa lactose monohydrat: Không nên sử dụng thuốc cho bệnh nhân không dung nạp lactose, chứng thiếu hụt lactase bẩm sinh hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose.

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

- Phụ nữ có thai:

Các nghiên cứu về sinh sản và khả năng gây quái thai chưa được thực hiện với glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi.

Tuy nhiên, nghiên cứu về sinh sản được tiến hành ở chuột và thỏ với thuốc mỡ glyceryl trinitrat bôi tại chỗ với liều tương ứng 80 mg / kg / ngày và 240 mg / kg / ngày cho thấy không có tác động độc hại trên động vật mẹ hoặc bào thai ở bất kỳ liều thử nghiệm nào.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai, nhất là vào 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai. Glyceryl trinitrat chỉ nên dùng cho phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

- Phụ nữ cho con bú:

Thuốc được tiết vào sữa mẹ nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Thuốc gây chóng mặt, người bệnh cần cẩn thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Đặc biệt khi mới bắt đầu điều trị, thuốc có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do đó khi mới bắt đầu dùng thuốc, không được lái xe hay vận hành máy móc trong một thời gian tùy theo từng trường hợp. Sau đó, mức độ giới hạn phải được bác sĩ quyết định theo từng trường hợp một.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

*** Tương tác của thuốc:**

- *Thuốc hạ huyết áp, thuốc chẹn beta hoặc các phenothiazin và nitrat*: Bệnh nhân dùng thuốc hạ huyết áp, thuốc chẹn beta hoặc các phenothiazin và nitrat có thể làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của glyceryl trinitrat.

- *Thuốc chẹn kênh calci*: Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời thuốc chẹn kênh calci và nitrat hữu cơ.

- *Rượu*: Sử dụng đồng thời nitrat và rượu có thể gây hạ huyết áp.

- *Aspirin*: Các tác dụng giãn mạch và tác dụng khác của glyceryl trinitrat có thể tăng khi dùng đồng thời với aspirin.

- *Alteplase*: Tiêm tĩnh mạch glyceryl trinitrat làm giảm tác dụng tan huyết khối của alteplase. Do đó, cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi trong khi điều trị bằng alteplase.

- *Heparin*: Glyceryl trinitrat tiêm tĩnh mạch làm giảm tác dụng chống đông của heparin và xét nghiệm thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (activated partial thromboplastin times - APTT) nên được theo dõi ở những bệnh nhân dùng đồng thời heparin và glyceryl trinitrat tiêm tĩnh mạch. Không rõ tương tác này có xảy ra sau khi dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi không.

- *Thuốc chống trầm cảm ba vòng (amitriptylin, desipramin, doxepin...) và thuốc kháng cholinergic*: Có thể gây khô miệng và giảm tiết dịch nước bọt. Điều này có thể gây khó chịu khi dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi. Nhai kẹo cao su hoặc dùng sản phẩm nước bọt nhân tạo giúp tăng tiết nước bọt và hữu ích trong việc hòa tan glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi.

- *Dihydroergotamin*: Glyceryl trinitrat dùng đường uống làm giảm đáng kể chuyển hóa ban đầu của dihydroergotamin và sau đó làm tăng sinh khả dụng đường uống của nó.

- *Ergotamin*: Ergotamin có khả năng làm thúc đẩy cơn đau thắt ngực. Do đó, bệnh nhân dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi nên tránh dùng ergotamin và các loại thuốc có liên quan. Nếu buộc phải phối hợp, cần phải theo dõi các triệu chứng của ngộ độc ergot.

- *Thuốc ức chế men PDE-5 (sildenafil citrat, tadalafil, vardenafil hydroclorid...)*: Chống chỉ định dùng glyceryl trinitrat ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc này. Những thuốc này đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat hữu cơ.

Giảm hiệu quả điều trị của glyceryl trinitrat ngậm dưới lưỡi có thể do sử dụng thuốc lâu dài.

- *Xét nghiệm*: Nitrat có thể ảnh hưởng đến màu phản ứng Zlatkis-Zak, gây báo cáo sai về việc giảm cholesterol huyết thanh.

* **Tương kỵ của thuốc**

Có báo cáo glyceryl trinitrat tương kỵ với phenytoin, alteplase, levofloxacin.

Glyceryl trinitrat tương kỵ với đồ đựng bằng polyvinyl clorid (PVC).

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt; giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp; giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thể đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp thấp, người cao tuổi.

Có thể nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Với liều cao hơn liều điều trị, có thể có methemoglobin huyết do thuốc oxy hóa Fe^{2+} của huyết cầu tố thành Fe^{3+} làm cho huyết cầu tố không vận chuyển được oxy.

Thường gặp (ADR > 1/100)

- Toàn thân: Đau đầu (50%), chóng mặt.

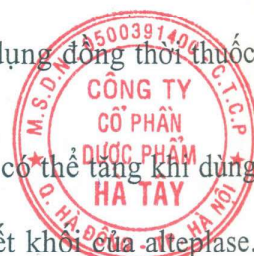
- Tuần hoàn: Tim đập nhanh, hạ huyết áp.

- Mặt: Đỏ ửng.

- Da: Viêm da dị ứng.

Ít gặp (1/1000 < ADR < 1/100)

- Tiêu hóa: Buồn nôn.



Hiểm gặp ($ADR < 1/1000$)

- Toàn thân: Ngất.
- Tuần hoàn: Tím tái, methemoglobin huyết.
- Vị giác: Mất vị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hạ huyết áp, ngất được xử lý bằng cách để bệnh nhân nằm nghiêng, đầu thấp. Thuốc tăng huyết áp có thể dùng trong hạ huyết áp nặng. Trường hợp ngộ độc có thể dùng oxy và hỗ trợ hô hấp đồng thời truyền điện giải để tăng thể tích tuần hoàn. Nếu bị methemoglobin, truyền tĩnh mạch methylthionin clorid.

13. Quá liều và cách xử trí

*** Triệu chứng quá liều:**

Glyceryl trinitrat dùng quá liều có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng kèm theo trụy tim mạch, ngất, đau đầu dữ dội, chóng mặt, rối loạn thị giác, tăng áp lực nội sọ, buồn nôn và nôn, đau quần bụng, ỉa chảy, khó thở, methemoglobin huyết, bại liệt, hôn mê.

*** Cách xử trí:**

Hiện không có chất đối kháng đặc hiệu nào đối với tác dụng giãn mạch của glyceryl trinitrat. Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm, nâng cao 2 chân, nhằm mục đích cải thiện lượng máu trở về từ tĩnh mạch. Phải truyền dịch và phải giữ cho đường thở được thông thoáng. Không nên dùng epinephrin hoặc những chất co mạch vì có hại nhiều hơn lợi.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận hoặc suy tim sung huyết, cần thận trọng khi điều trị quá liều và có thể phải cần đến theo dõi xâm lấn (invasive monitoring).

Trong trường hợp bị methaemoglobin huyết, có thể yêu cầu xử trí bằng tiêm dung dịch xanh methylen 1 đến 2 mg / kg thể trọng nếu cần thiết.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: nhóm nitrat hữu cơ, mã ATC: C01DA02.

Cơ chế tác dụng:

Glyceryl trinitrat là một nitrat hữu cơ, khi vào trong cơ thể được chuyển hoá thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R-SNO), chất này hoạt hoá guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP), thành guanosin 3'5' monophosphat vòng (GMPC). GMPC làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hoá, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Thuốc tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn các động mạch và tiểu động mạch. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn nhẹ các tiểu động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi và áp lực thất trái trong thời gian tâm thu hậu quả là làm giảm nhu cầu oxygen trong cơ tim (giảm hậu gánh). Liều cao làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu tuy không nhiều nhưng có thể gây giảm phản xạ giao cảm làm mạch hơi nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu oxygen của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hệ.

Trong suy tim, glyceryl trinitrat làm giảm về tim đã cải thiện tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi như vậy làm giảm các dấu hiệu ứ máu, với liều thích hợp thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tổng máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

15. Đặc tính dược động học

*** Hấp thu**



Phù hợp với tác dụng giảm triệu chứng đau thắt ngực, xét nghiệm digital plethysmography đã chỉ ra rằng tác dụng giãn mạch xảy ra khoảng 1 - 3 phút sau khi dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi và đạt tác dụng tối đa vào 5 phút sau đó. Tác dụng giãn mạch tiếp tục duy trì trong ít nhất 25 phút sau khi dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi.

Glyceryl trinitrat nhanh chóng được hấp thu sau khi dùng glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi. Nồng độ đỉnh trong máu của glyceryl trinitrat đạt trong khoảng thời gian trung bình từ 6 - 7 phút sau khi dùng (Bảng 1). Nồng độ tối đa glyceryl trinitrat trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng theo liều sau khi dùng glyceryl trinitrat 0,3mg; 0,6mg đặt dưới lưỡi. Sinh khả dụng tuyệt đối của glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi vào khoảng 40% nhưng có xu hướng biến đổi do các yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc, ví dụ như khả năng giữ ẩm vùng dưới lưỡi và trao đổi chất qua niêm mạc.

Bảng 1:

Thông số	Giá trị (SD) trung bình của glyceryl trinitrat	
	2 x 0,3 mg glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi	1 x 0,6 mg glyceryl trinitrat đặt dưới lưỡi
C_{max} (ng/ml)	2,3 (1,7)	2,1 (1,5)
T_{max} (phút)	6,4 (2,5)	7,2 (3,2)
AUC (0- ∞) (phút)	14,9 (8,2)	14,9 (11,4)
$t_{1/2}$ (phút)	2,8 (1,1)	2,6 (0,6)

*** Phân bố**

Thể tích phân bố (V_{Area}) của glyceryl trinitrat sau khi tiêm tĩnh mạch là 3,3 l / kg. Ở nồng độ trong huyết tương từ 50 đến 500 ng / ml, liên kết của glyceryl trinitrat với protein huyết tương là khoảng 60%, trong khi đó của 1,2- và 1,3- dinitroglycerin tương ứng là 60% và 30%.

*** Chuyển hóa**

Men khử trong gan có tầm quan trọng hàng đầu trong quá trình chuyển hóa glyceryl trinitrat thành các chất chuyển hóa glycerol di- và mononitrat và cuối cùng là glycerol và nitrat hữu cơ. Ngoài glyceryl trinitrat, 2 chất chuyển hóa chính 1,2- và 1,3- dinitroglycerin được tìm thấy trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trung bình của 1,2- và 1,3- dinitroglycerin đạt vào khoảng 15 phút sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải của 1,2- và 1,3- dinitroglycerin tương ứng là 36 và 32 phút. Chất chuyển hóa 1,2- và 1,3- dinitroglycerin đã được báo cáo là có tương ứng khoảng 2% và 10% hoạt tính dược lý của glyceryl trinitrat. Các chất chuyển hóa dinitro có nồng độ trong huyết tương cao hơn, cùng với thời gian bán thải kéo dài gần gấp 10 lần, có thể đóng góp đáng kể vào hoạt tính dược lý của thuốc. Glycerol mononitrat là chất chuyển hóa của glyceryl trinitrat nhưng không có hoạt tính sinh học.

*** Thải trừ:**

Nồng độ glyceryl trinitrat trong huyết tương giảm nhanh, với thời gian bán thải trung bình từ 2 đến 3 phút. Khoảng thời gian bán thải từ 1,5 đến 7,5 phút.

Độ thanh thải (13,6 l / phút) vượt quá lưu lượng máu qua gan. Chuyển hóa là con đường chính để thải trừ thuốc.

16. Quy cách đóng gói

- Hộp 3 vỉ x 10 viên nén đặt dưới lưỡi. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.
- Hộp 6 vỉ x 10 viên nén đặt dưới lưỡi. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.
- Hộp 3 vỉ x 20 viên nén đặt dưới lưỡi. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.
- Hộp 6 vỉ x 20 viên nén đặt dưới lưỡi. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng thuốc:** TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525



TL. CỤC TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG ĐĂNG KÝ THUỐC
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Ngọc Anh

5 NĂM