

# TILHASAN 60

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

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

## THÀNH PHẦN

- **Dược chất:** Diltiazem hydroclorid 60 mg.
- **Tá dược:** Lactose monohydrat, PEG 6000, HPMC K15000, magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, titan dioxide.

## MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt lõm tròn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

## CHỈ ĐỊNH

- Dự phòng và điều trị dài hạn đau thắt ngực. Không chỉ định cho các cơn đau thắt ngực cấp.
- Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ tới trung bình.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều lượng

Người lớn:

- Liều thông thường là 1 viên (60 mg) x 3 lần/ngày.
- Tuy nhiên, đáp ứng của mỗi bệnh nhân có thể khác nhau và liều lượng cũng khác nhau đáng kể giữa các bệnh nhân, có thể tăng lên đến 360 mg/ngày.
- Liều cao 480 mg/ngày cho thấy có hiệu quả ở một số bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Không có bằng chứng cho thấy thuốc giảm hiệu quả ở liều cao.
- **Liều lượng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:**
- **Người cao tuổi, bệnh nhân suy gan, suy thận:** Liều khởi đầu khuyến cáo 1 viên (60 mg)/lần x 2 lần/ngày. Đo nhịp tim thường xuyên. Không tăng liều nếu nhịp tim dưới 50 nhịp/phút.
- **Trẻ em:** Hiệu quả và an toàn trên trẻ em chưa được thiết lập. Khuyến cáo không dùng thuốc cho trẻ em.

### Cách dùng

- Dùng đường uống, trước khi ăn và lúc đi ngủ.
- Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra. Nếu thời điểm nhớ ra gần với thời điểm uống liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Bệnh nhân không nên ngưng thuốc đột ngột vì có thể gây những cơn đau thắt ngực trầm trọng.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.
- Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sĩ cách bỏ thuốc không sử dụng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với diltiazem hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Hội chứng suy nút xoang, bloc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 ở những bệnh nhân không đặt máy tạo nhịp thất.
- Chậm nhịp tim nặng (dưới 40 nhịp/phút).
- Suy thất trái nặng kèm sung huyết phổi.
- Sử dụng đồng thời với dantrolen dạng tiêm truyền hoặc phối hợp với ivabradin.
- Phụ nữ cho con bú.
- Phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai.
- Suy tim sung huyết.
- Porphyria cấp.
- Sốc tim.
- Hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).
- Hẹp động mạch chủ nặng.

## THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

- Cần theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân bị suy thất trái, nhịp tim chậm (nguy cơ làm bệnh trầm trọng hơn), bloc nhĩ thất độ 1 hoặc kéo dài

khoảng PR trên điện tâm đồ (nguy cơ làm bệnh trầm trọng và hiếm khi xảy ra bloc hoàn toàn).

- Nồng độ diltiazem trong huyết tương có thể tăng ở người cao tuổi và bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Các trường hợp chống chỉ định và thận trọng cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là nhịp tim nên được kiểm tra vào lúc bắt đầu điều trị.
- Giảm khả năng co bóp tim, tính truyền dẫn và tính tự động, giãn mạch máu liên quan đến thuốc gây mê có thể xảy ra khi dùng thuốc chẹn kênh calci. Do đó, bác sĩ gây mê cần được thông báo bệnh nhân đang sử dụng diltiazem.
- Điều trị bằng diltiazem có thể gây thay đổi tâm trạng, bao gồm trầm cảm. Nhận biết sớm các triệu chứng liên quan là rất quan trọng, đặc biệt là ở bệnh nhân nhạy cảm. Trong trường hợp này, cần xem xét ngưng sử dụng thuốc.
- Diltiazem ức chế nhu động ruột. Vì vậy, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tắc ruột.
- Cần theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường hoặc đái tháo đường tiềm tàng, vì nguy cơ gây tăng đường huyết.
- Chế phẩm có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp với galactose, bệnh nhân thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu lactose-galactose không nên dùng thuốc này.

## SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

### Phụ nữ mang thai

Dữ liệu về sử dụng diltiazem ở phụ nữ mang thai rất hạn chế. Diltiazem gây độc tính sinh sản trên động vật thử nghiệm (chuột, thỏ). Diltiazem chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai nhưng không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

### Phụ nữ cho con bú

Diltiazem bài tiết được qua sữa mẹ với nồng độ thấp. Chống chỉ định dùng diltiazem ở phụ nữ cho con bú. Nếu cần thiết phải điều trị với diltiazem, cần thay thế bằng phương pháp cho con bú khác.

## ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC

Theo những báo cáo về phản ứng có hại của thuốc, cần thận trọng do thuốc có thể gây các triệu chứng đau đầu, chóng mặt và khó chịu, ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu được thực hiện.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### Tương tác của thuốc

#### Phối hợp thuốc chống chỉ định:

- **Dantrolen (tiêm truyền):** Gây chết do rung thất được quan sát thấy ở động vật thử nghiệm khi tiêm tĩnh mạch đồng thời verapamil với dantrolen. Vì vậy, kết hợp thuốc chẹn kênh calci với dantrolen có thể gây nguy hiểm.
- **Ivabradin:** Tăng nguy cơ chậm nhịp tim.

#### Phối hợp thuốc cần thận trọng:

- **Thuốc chẹn alpha:** Tăng tác dụng chống tăng huyết áp. Điều trị phối hợp với thuốc chẹn alpha có thể gây hạ huyết áp hoặc làm nặng thêm tình trạng bệnh. Phối hợp diltiazem với thuốc chẹn alpha chỉ nên được xem xét khi huyết áp được theo dõi chặt chẽ.
- **Thuốc chẹn beta:** Có thể gây loạn nhịp (chậm nhịp tim, mất nhịp xoang), rối loạn dẫn truyền xoang nhĩ và nhĩ thất, suy tim (tác dụng cộng hợp). Phối hợp này chỉ được dùng khi theo dõi chặt chẽ lâm sàng và điện tâm đồ, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị.
- **Amiodaron, digoxin:** Tăng nguy cơ chậm nhịp tim, cần thận trọng khi kết hợp với diltiazem, đặc biệt khi dùng liều cao hoặc ở người cao tuổi. Cũng như các thuốc chẹn kênh calci, diltiazem có thể làm tăng nhẹ nồng độ digoxin trong huyết tương.
- **Thuốc chống loạn nhịp:** Vì diltiazem có tác dụng chống loạn nhịp, không khuyến cáo dùng diltiazem với các thuốc chống loạn nhịp khác do nguy cơ tăng tác dụng phụ lên tim. Phối hợp này chỉ được dùng khi theo dõi chặt chẽ lâm sàng và điện tâm đồ.
- **Các dẫn xuất nitrat:** Tăng tác dụng hạ huyết áp và ngắt (tác dụng phụ giãn mạch hiệp đồng). Ở những bệnh nhân dùng thuốc chẹn kênh calci, dẫn xuất nitrat nên được điều chỉnh tăng liều dần dần.
- **Cyclosporin:** Tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Cần giảm liều cyclosporin, theo dõi chức năng thận và nồng độ cyclosporin trong máu. Chính liều trong lúc phối hợp và sau khi ngưng.
- **Phenytoin:** Diltiazem có thể làm tăng nồng độ phenytoin khi dùng chung. Cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương.
- **Acetyl salicylat (ASA/LAS):** Tăng nguy cơ xuất huyết do tác động hiệp đồng lên sự kết tập tiểu cầu. Thận trọng khi dùng đồng thời acetyl

salicylat với diltiazem.

- **Chất cản quang tia X:** Tăng nguy cơ hạ huyết áp khi tiêm tĩnh mạch nhanh chất cản quang tia X ở những bệnh nhân đang được điều trị với diltiazem.
- **Carbamazepin:** Tăng nồng độ carbamazepin trong máu. Cần theo dõi nồng độ carbamazepin trong máu và chỉnh liều nếu cần.
- **Theophyllin:** Tăng nồng độ theophyllin trong máu.
- **Thuốc kháng H2 (cimetidin và ranitidin):** Làm tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương. Bệnh nhân đang dùng diltiazem cần được theo dõi cẩn thận khi bắt đầu hoặc ngưng dùng thuốc kháng H2. Chỉnh liều diltiazem nếu cần.
- **Rifampicin:** Có nguy cơ làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết tương sau liều đầu rifampicin. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận khi bắt đầu hoặc ngưng sử dụng rifampicin.
- **Lithi:** Tăng nguy cơ gây độc tính trên thần kinh.

#### Phối hợp thuốc cần chú ý:

- Diltiazem được chuyển hóa bởi enzym CYP3A4. Dùng chung diltiazem với chất ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng vừa (< 2 lần) nồng độ diltiazem trong huyết tương. Nước bưởi chùm có thể làm tăng nồng độ diltiazem (khoảng 1,2 lần). Bệnh nhân dùng nước bưởi chùm cần được theo dõi các phản ứng có hại của diltiazem. Tránh dùng nước bưởi chùm nếu nghi ngờ có tương tác. Diltiazem cũng là chất ức chế CYP3A4, phối hợp với các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ huyết tương của 2 thuốc. Phối hợp diltiazem với thuốc cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết tương.
- **Statin:** Diltiazem là thuốc ức chế CYP3A4, làm tăng đáng kể AUC của một số statin. Phối hợp diltiazem với các statin chuyển hóa qua CYP3A4 (atorvastatin, fluvastatin và simvastatin) làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Cần chỉnh liều statin nếu cần thiết. Nếu có thể, nên dùng diltiazem với các thuốc nhóm statin không chuyển hóa qua CYP3A4 (như pravastatin).
- **Benzodiazepin (midazolam, triazolam):** Tăng đáng kể nồng độ của midazolam và triazolam trong huyết tương và kéo dài thời gian bán thải của các thuốc này. Cần thận trọng khi dùng diltiazem với benzodiazepin tác động ngắn chuyển hóa qua CYP3A4.
- **Corticosteroid (methylprednisolon):** Diltiazem có thể làm tăng nồng độ methylprednisolon (thông qua ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein). Bệnh nhân cần được theo dõi khi bắt đầu điều trị với methylprednisolon, chỉnh liều nếu cần thiết.

#### Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- Những tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq$  1/10), thường gặp (1/100  $\leq$  ADR < 1/10), ít gặp (1/1000  $\leq$  ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000  $\leq$  ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ những dữ liệu có sẵn).
- **Máu, hệ bạch huyết:** Giảm tiểu cầu (không rõ tần suất).
- **Tâm thần:** Căng thẳng, mất ngủ (ít gặp). Thay đổi tính cách (không rõ tần suất).
- **Thần kinh:** Nhức đầu, chóng mặt (thường gặp). Hội chứng ngoại tháp (không rõ tần suất).
- **Tim:** Blocc nhĩ thất (có thể độ 1, 2 hoặc 3, blocc nhánh có thể xảy ra), đánh trống ngực (thường gặp). Nhịp tim chậm (ít gặp). Blocc xoang nhĩ, suy tim sung huyết, mất nhịp xoang, ngưng tim (không rõ tần suất).
- **Mạch máu:** Đỏ bừng mặt (thường gặp). Hạ huyết áp tư thế (ít gặp). Viêm mạch (bao gồm viêm mạch máu quá mẫn hay viêm tiểu mạch máu ở da) (không rõ tần suất).
- **Tiêu hóa:** Táo bón, khó tiêu, đau dạ dày, buồn nôn (thường gặp). Nôn mửa, tiêu chảy (ít gặp). Khó miệng (rất hiếm gặp). Tăng sản nước (không rõ tần suất).
- **Chuyển hóa, dinh dưỡng:** Tăng đường huyết (không rõ tần suất).
- **Gan, mật:** Tăng men gan (AST, ALT, LDH, ALP tăng) (ít gặp). Viêm gan (không rõ tần suất).
- **Da, mô dưới da:** Ban đỏ (thường gặp). Nổi mề đay (hiếm gặp). Nhạy cảm với ánh sáng, phù mạch, nổi mẩn đỏ, hồng ban đa dạng, đỏ mề đay, viêm da tróc vảy, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, ban đỏ tróc vảy có hoặc không kèm theo sốt (không rõ tần suất).
- **Sinh sản:** Vô to ở nam giới (không rõ tần suất).
- **Khác:** Phù ngoại biên (rất thường gặp). Khó chịu (thường gặp).

#### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

#### Triệu chứng

Những dấu hiệu lâm sàng của quá liều cấp diltiazem liên quan đến hạ huyết áp dẫn đến ngất, chậm nhịp xoang có hoặc không có phản lý isorhythmic, ngừng xoang, rối loạn dẫn truyền nhĩ thất và ngừng tim.

#### Cách xử trí

Nhập viện để điều trị, rửa dạ dày, lợi tiểu thẩm thấu. Rối loạn dẫn truyền có thể được xử lý bằng cách tạo nhịp tim tạm thời. Điều trị khác phục: atropin, thuốc cơ mạch, tác nhân gây co bóp, glucagon và calci gluconat tiêm truyền.

#### DƯỢC LỰC HỌC

**Phân loại dược lý:** Thuốc chặn kênh calci, thuộc nhóm benzothiazepin.

**Mã ATC:** C08DB01.

#### Cơ chế tác dụng

- Diltiazem là thuốc chặn kênh calci. Diltiazem ức chế dòng calci vào trong tế bào trong giai đoạn khử cực, do đó làm giảm lượng calci phóng thích từ các lưới cơ tương, dẫn đến giảm tiêu thụ oxy của cơ tim. Điều này làm tăng khả năng gắng sức và cải thiện tất cả các chỉ số của thiếu máu cục bộ cơ tim ở bệnh nhân đau thắt ngực.
- Diltiazem làm giãn động mạch vành lớn nhỏ, giảm đau thắt ngực Prinzmetal và giảm đáp ứng với catecholamin nhưng ít có tác dụng trên mạch máu ngoại vi. Do đó, diltiazem không gây phản xạ tim nhanh. Diltiazem làm giảm nhẹ nhịp tim và tăng cung lượng tim, cải thiện tưới máu cơ tim và làm giảm hoạt động của tâm thất. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy diltiazem bảo vệ cơ tim trước những ảnh hưởng của thiếu máu cục bộ và làm giảm tổn thương gây nên bởi dòng calci quá mức trong quá trình tưới máu trở lại.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

- **Hấp thu:** Diltiazem được hấp thu tốt (90%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 3 – 4 giờ dùng thuốc. Do chuyển hóa lần đầu, sinh khả dụng của thuốc là 40%.
- **Phân bố:** Diltiazem gắn kết với protein huyết tương khoảng 80 – 85% và được chuyển hóa mạnh ở gan. Khi sử dụng dài hạn, nồng độ diltiazem trong huyết tương không thay đổi. Nồng độ diltiazem trong huyết tương ở người cao tuổi và bệnh nhân suy gan, suy thận cao hơn so với người trẻ tuổi.
- **Chuyển hóa:** Chất chuyển hóa chính là N-monodesmethyl diltiazem chiếm khoảng 35% lượng diltiazem trong máu.
- **Thải trừ:** Thời gian bán thải của diltiazem trong huyết tương từ 4 – 8 giờ. Ít hơn 5% lượng diltiazem dạng không chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Diltiazem và các chất chuyển hóa tích tụ kém.
- **Dược động học ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:**
  - **Người cao tuổi:** Nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn người trẻ, nhưng không có những thay đổi lớn về dược động học của diltiazem.
  - **Bệnh nhân suy gan:** Thuốc được chuyển hóa chậm ở bệnh nhân suy gan. Nồng độ thuốc trong huyết tương có xu hướng cao hơn ở bệnh nhân xơ gan do giảm chuyển hóa oxy hóa.
  - **Bệnh nhân suy thận:** Dược động học không thay đổi.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 03 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI/PVC trong.
- Hộp 05 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI/PVC trong.
- Hộp 10 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI/PVC trong.

#### BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

#### HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

#### TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP 38.



Sản xuất tại

**CÔNG TY TNHH HASAN - DERMAPHARM**

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam