



**Rx AUROLIZA 5 (Viên nén Lisinopril BP 5 mg)**

**Rx AUROLIZA 10 (Viên nén Lisinopril BP 10 mg)**

**Rx AUROLIZA 20 (Viên nén Lisinopril BP 20 mg)**

**Rx AUROLIZA 30 (Viên nén Lisinopril BP 30 mg)**

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại  
gặp phải khi sử dụng thuốc*

## **1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

### **Auroliza 5**

Mỗi viên nén không bao có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Lisinopril dihydrate tương đương với lisinopril khan 5 mg.

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan, tinh bột ngô, sắt oxyd đỏ, manitol, starch pregelatinised, magnesi stearat.

### **Auroliza 10**

Mỗi viên nén không bao có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Lisinopril dihydrate tương đương với lisinopril khan 10 mg.

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan, tinh bột ngô, sắt oxyd vàng, manitol, starch pregelatinised, magnesi stearat.

### **Auroliza 20**

Mỗi viên nén không bao có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Lisinopril dihydrate tương đương với lisinopril khan 20 mg.

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan, tinh bột ngô, sắt oxyd vàng, manitol, starch pregelatinised, magnesi stearat.

### **Auroliza 30**

Mỗi viên nén không bao có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Lisinopril dihydrate tương đương với lisinopril khan 30 mg.

*Thành phần tá dược:* Calci hydrogen phosphat khan, tinh bột ngô, sắt oxyd vàng, manitol, starch pregelatinised, magnesi stearat.

## **2. DẠNG BÀO CHẾ**

### **Auroliza 5**

Viên nén không bao màu đỏ nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt khắc chữ "L", mặt kia khắc số "5" ở một bên của đường kẻ.

### **Auroliza 10**

Viên nén không bao màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt khắc chữ "L", mặt kia khắc số "10".

#### **Auroliza 20**

Viên nén không bao màu vàng nhạt, hình viên nhộng, hai mặt lõm, một mặt khắc chữ "L", mặt kia khắc số "20".

#### **Auroliza 30**

Viên nén không bao màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt khắc chữ "L", mặt kia khắc số "30".

### **3. CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị cao huyết áp.
- Điều trị các triệu chứng suy tim.
- Điều trị ngắn hạn (trong 6 tuần) các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp trong vòng 24 giờ có huyết động ổn định.
- Điều trị biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường: Điều trị bệnh thận trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận giai đoạn sớm.

### **4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Lisinopril được uống ngày một lần duy nhất. Như tất cả các thuốc dùng ngày một lần khác, uống lisinopril vào cùng một thời gian nhất định trong ngày. Hấp thu lisinopril không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Cần điều chỉnh liều tùy theo tình trạng và đáp ứng của bệnh nhân.

#### **- Trong cao huyết áp:**

Lisinopril có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các nhóm thuốc chống cao huyết áp khác.

#### **Liều bắt đầu:**

Liều bắt đầu thông thường của lisinopril là 10 mg/1 lần/ngày. Bệnh nhân có hệ rennin - angiotensin - aldosteron hoạt động mạnh (đặc biệt bệnh cao huyết áp mạch thận, tim mất bù, cao huyết áp nặng) có thể hạ huyết áp quá mức sau liều đầu tiên. Khuyến dùng liều bắt đầu 2,5 - 5 mg cho bệnh nhân này và phải giám sát chặt chẽ.

Các bệnh nhân suy thận cần liều bắt đầu thấp hơn.

#### **Liều duy trì:**

Liều duy trì thông thường là 20 mg một lần mỗi ngày. Nói chung, nếu chưa đạt được hiệu quả mong muốn trong vòng 2 - 4 tuần với một mức liều, có thể tăng liều lên cho đến tối đa 80 mg/ngày một lần.

#### **Liều cho bệnh nhân suy thận:**

Với những bệnh nhân cao huyết áp có suy thận nặng, liều dùng được giảm như sau:

| <b>Độ thanh thải creatinin (ml/phút)</b> | <b>Liều bắt đầu/ ngày</b> |
|------------------------------------------|---------------------------|
| 31 - 80                                  | 5 - 10 mg                 |
| 10 - 30                                  | 5 mg                      |
| < 10                                     | 2,5 mg                    |

Liều dùng có thể được tăng lên cho tới khi huyết áp được kiểm soát hoặc tới tối đa 40 mg mỗi ngày.

– **Trong suy tim:**

Với các bệnh nhân có triệu chứng suy tim, lisinopril được dùng như liệu pháp hỗ trợ cho thuốc lợi tiểu, hoặc digitalis và các thuốc chẹn beta. Liều khuyến cáo là 2,5 mg một lần mỗi ngày dưới sự giám sát y tế chặt chẽ để xác định đáp ứng huyết áp. Có thể tăng liều lên thêm 10 mg mỗi lần sau ít nhất 2 tuần cho tới liều tối đa là 35 mg/ngày.

– **Nhồi máu cơ tim cấp:**

Bệnh nhân cần dùng các trị liệu tiêu chuẩn như thuốc tan huyết khối, aspirin và thuốc chẹn beta cùng với lisinopril.

*Liều bắt đầu* (3 ngày đầu sau khi bị nhồi máu cơ tim):

Có thể dùng lisinopril trong vòng 24 giờ từ khi xuất hiện các triệu chứng. Không được dùng thuốc nếu huyết áp tâm thu thấp hơn 100 mmHg. Liều lisinopril đầu tiên là 5 mg dùng uống, sau đó 24 giờ uống tiếp 5 mg, sau 48 giờ uống 10 mg và sau đó uống 10 mg mỗi ngày. Bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp (120 mmHg) khi điều trị bắt đầu hoặc trong vòng 3 ngày đầu sau cơn nhồi máu cơ tim phải dùng liều thấp 2,5 mg.

*Liều duy trì:*

Liều duy trì là 10 mg mỗi ngày. Nếu hạ huyết áp xảy ra (huyết áp tâm thu 100 mmHg), có thể dùng liều duy trì 5 mg mỗi ngày, có thể nhất thời giảm liều xuống 2,5 mg nếu cần. Nếu xảy ra hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu < 90 mmHg trong hơn 1 giờ), phải ngừng dùng thuốc.

Cần điều trị liên tục trong 6 tuần, sau đó tái đánh giá bệnh nhân. Những bệnh nhân xuất hiện triệu chứng suy tim cần tiếp tục dùng lisinopril.

– **Điều trị biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường:**

Điều trị bệnh thận trên bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận giai đoạn sớm. Liều dùng là 10 mg lisinopril một lần/ ngày và có thể tăng lên 20 mg một lần/ ngày nếu cần thiết để đạt đến huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi dưới 90 mmHg.

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), liều lượng lisinopril ban đầu được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân.

– **Trẻ em**

Có kinh nghiệm hạn chế về an toàn và hiệu quả về việc dùng thuốc ở trẻ em > 6 tuổi nhưng không có kinh nghiệm trong các chỉ định khác. Không sử dụng lisinopril cho trẻ ở ngoài chỉ định điều trị tăng huyết áp.

Không dùng lisinopril cho trẻ em dưới 6 tuổi, hoặc ở trẻ bị suy thận nặng (GFR < 30ml/phút/ 1,73m<sup>2</sup>)

– **Sử dụng thuốc ở người cao tuổi**

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có thay đổi nào liên quan đến tuổi tác bệnh nhân về hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Tuy nhiên, với bệnh nhân cao tuổi kèm theo giảm chức

năng thận, cần tuân theo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận để xác định liều khởi đầu. Sau đó, liều lượng được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp.

**- Sử dụng trên bệnh nhân ghép thận**

Chưa có kinh nghiệm về việc dùng lisinopril trên bệnh nhân mới ghép thận. Do vậy, không khuyến cáo dùng lisinopril trên các bệnh nhân này.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Auroliza chống chỉ định ở các bệnh nhân quá mẫn với lisinopril hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác.

Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Chống chỉ định dùng phối hợp với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường (tuýp 1 hoặc 2) hoặc bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng ( $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ ).

Phù mạch di truyền hoặc phù mạch vô căn.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### **Hạ huyết áp có triệu chứng:**

Tụt huyết áp có triệu chứng rất hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Ở bệnh nhân tăng huyết áp dùng auroliza, hạ huyết áp có khuynh hướng dễ xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân, tiêu chảy hoặc nôn mửa hoặc tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin. Ở bệnh nhân suy tim, có hay không có suy thận kèm theo, hạ huyết áp có triệu chứng cũng đã được ghi nhận. Điều này có nhiều khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân suy tim nặng, phản ánh qua việc dùng liều cao thuốc lợi tiểu quai, giảm natri máu hoặc tổn thương chức năng thận. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị tụt huyết áp có triệu chứng, việc khởi đầu điều trị và điều chỉnh liều cần được giám sát chặt chẽ. Những biện pháp tương tự cũng được áp dụng ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, mà ở những bệnh nhân này tụt huyết áp quá mức có thể dẫn tới nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não. Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải để bệnh nhân nằm ngửa và, nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với những liều tiếp theo, những liều thuốc này có thể được sử dụng không có trở ngại khi huyết áp đã được nâng lên sau khi bù dịch.

Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, huyết áp có thể hạ thấp hơn nữa khi dùng Auroliza. Tác dụng này đã được biết trước và thường không phải là lý do để ngưng thuốc. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngưng sử dụng Auroliza.

### **Hạ huyết áp trong nhồi máu cơ tim cấp:**

Không được khởi đầu điều trị với Auroliza cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có nguy cơ bị rối loạn huyết động học trầm trọng sau khi điều trị với thuốc giãn mạch. Đây là những bệnh nhân có huyết áp tâm thu  $\leq 100 \text{ mmHg}$  hoặc sốc do tim. Trong vòng ba ngày đầu

tiên sau nhồi máu cơ tim, nên giảm liều nếu huyết áp tâm thu  $\leq 120$  mmHg. Cần giảm liều duy trì xuống 5 mg hoặc tạm thời xuống 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu  $\leq 100$  mmHg. Nếu hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg kéo dài hơn 1 giờ) phải ngưng dùng Auroliza.

**Ức chế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAAS) với các thuốc chứa aliskiren:**

Không khuyến cáo sử dụng lisinopril kết hợp với aliskiren gây ức chế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron do tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận.

**Bệnh nhân mắc bệnh cơ tim phì đại/hẹp động mạch chủ và van hai lá:**

Giống như các thuốc ức chế men chuyển khác, nên thận trọng khi dùng Auroliza cho bệnh nhân hẹp van hai lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái như là hẹp động mạch chủ hoặc bệnh lý cơ tim phì đại.

**Tổn thương chức năng thận:**

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin  $< 80$  mL/phút), liều khởi đầu Auroliza nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và chức năng đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu. Theo dõi thường quy lượng kali và creatinin là một phần của việc thăm khám y khoa thông thường cho các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp liều đầu với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tình trạng tổn thương chức năng thận nặng thêm. Suy thận cấp, thường là có thể hồi phục, đã được ghi nhận trong trường hợp này.

Ở một số bệnh nhân hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận của thận đơn độc, được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, người ta đã ghi nhận có sự gia tăng urê huyết và creatinin huyết thanh, thường sẽ hồi phục khi ngưng điều trị. Điều này đặc biệt dễ xảy ra ở bệnh nhân suy thận.

Nếu tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu thận cũng hiện diện thì làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị ở liều thấp dưới sự giám sát chặt chẽ và điều chỉnh liều lượng cẩn thận. Vì việc điều trị với thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần gây ra tình trạng nói trên, nên ngưng dùng những thuốc này và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu tiên điều trị với Auroliza.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không có bệnh lý mạch máu thận rõ rệt trước đó có hiện tượng tăng urê huyết và creatinin huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi Auroliza được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Điều này thường có khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận trước đó. Có thể cần giảm liều và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu và/hoặc Auroliza.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, không nên điều trị khởi đầu với Auroliza ở bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng thận, được định nghĩa là nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 177 micromol/lít và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/24 giờ. Nếu rối loạn chức năng thận phát triển trong quá trình điều trị với Auroliza (nồng độ creatinin huyết thanh vượt

quá 265 micromol/lít hay gấp đôi so với các trị số trước khi điều trị) thì nên xem xét đến việc ngưng dùng Auroliza.

**Quá mẫn/phù mạch:**

Phù mạch ở mắt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận ít gặp ở bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, kể cả Auroliza. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng Auroliza ngay lập tức và tiến hành điều trị và theo dõi thích hợp để đảm bảo rằng các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả trong trường hợp sưng phù chỉ khu trú ở lưỡi, không gây suy hô hấp, bệnh nhân cần được tiếp tục quan sát vì việc điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đáp ứng đủ.

Trong vài trường hợp rất hiếm đã có ghi nhận tử vong do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Bệnh nhân phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường hô hấp, đặc biệt ở những người có tiền sử phẫu thuật đường hô hấp. Ở những trường hợp này, cần điều trị cấp cứu ngay. Trường hợp này có thể sử dụng adrenalin và/hoặc duy trì thông thoáng đường hô hấp. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận cho đến khi triệu chứng được giải quyết hoàn toàn và ổn định.

Thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch ở người da đen với tỷ lệ cao hơn ở người có màu da khác.

Những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không do sử dụng thuốc ức chế men chuyển có thể có nguy cơ cao bị phù mạch khi dùng thuốc ức chế men chuyển.

**Phản ứng dạng phản vệ ở bệnh nhân thâm phân máu:**

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân thâm phân máu với màng thâm phân có tốc độ thâm phân cao (như là AN 69) và điều trị đồng thời với 1 thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân này cần xem xét việc sử dụng một loại màng thâm phân khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

**Phản ứng dạng phản vệ khi ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL):**

Ở vài trường hợp hiếm, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển trong khi ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphat có thể có phản ứng dạng phản vệ đe dọa đến tính mạng. Các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm thời không dùng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần ly trích.

**Giải mẫn cảm:**

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (ví dụ nọc độc loài hymenoptera) đã có những phản ứng loại phản vệ kéo dài. Cũng ở những bệnh nhân này, các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm ngưng thuốc ức chế men chuyển nhưng đã xuất hiện lại khi vô tình sử dụng thuốc trở lại.

**Suy gan:**

Ở một vài trường hợp rất hiếm, thuốc ức chế men chuyển có thể liên quan đến hội chứng khởi đầu là vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử bạo phát và (đôi khi) gây tử vong. Cơ

chế của hội chứng này chưa biết rõ. Nên ngưng dùng thuốc ở bệnh nhân xuất hiện triệu chứng vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt khi dùng Auroliza và có sự theo dõi của bác sĩ.

**Giảm bạch cầu trung tính/Mất bạch cầu hạt:**

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm lượng tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng. Triệu chứng giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt có thể hồi phục sau khi ngưng dùng thuốc ức chế men chuyển. Nên dùng Auroliza một cách rất thận trọng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, đang điều trị ức chế miễn dịch, đang dùng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có sự kết hợp của các yếu tố biến chứng này, đặc biệt ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân này bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, mà không đáp ứng với trị liệu kháng sinh tích cực. Nếu dùng Auroliza ở các bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và phải yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay nếu có bất cứ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào.

**Chứng tộc:**

Thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch ở người da đen với tỉ lệ cao hơn là ở người có màu da khác.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, Auroliza có thể ít có tác động hạ huyết áp trên bệnh nhân da đen so với trên các nhóm bệnh nhân khác, có thể là do trạng thái renin thấp chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

**Ho:**

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Diễn hình là ho khan, dai dẳng và tự hết khi ngưng thuốc. Ho do thuốc ức chế men chuyển phải được xem xét khi chẩn đoán phân biệt nguyên nhân gây ho.

**Phẫu thuật/gây mê:**

Ở bệnh nhân đại phẫu hoặc trong khi gây mê bằng các thuốc làm hạ huyết áp, Auroliza có thể ức chế sự tạo thành angiotensin II thứ phát do phóng thích renin bù trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được nghĩ là do cơ chế này thì có thể điều chỉnh bằng cách bồi hoàn thể tích tuần hoàn.

**Tăng kali máu:**

Đã ghi nhận sự tăng nồng độ kali trong huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả Auroliza. Bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết gồm người thiếu năng chức năng thận, đái tháo đường, hoặc dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali hoặc các bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như là heparin). Nếu thấy rằng cần thiết dùng đồng thời với các thuốc nói trên, nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

**Bệnh nhân đái tháo đường:**

Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc uống trị đái tháo đường hoặc insulin, nên kiểm soát chặt chẽ mức đường huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

**Lithium:**

Nói chung không khuyến cáo kết hợp lithium với Auroliza.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

Không khuyến cáo dùng Auroliza trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Khi có dự định hoặc xác định có thai, phải chuyển sang dùng một liệu pháp thay thế khác ngay. Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ có sự gia tăng nhỏ về nguy cơ.

Chống chỉ định dùng Auroliza trong 3 tháng giữa và 3 tháng sau của thai kỳ.

Dùng thuốc ức chế men chuyển kéo dài trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ đã biết gây độc trên bào thai người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu xảy ra trường hợp dùng Auroliza trong 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ).

Trẻ nhũ nhi có mẹ dùng Auroliza phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Auroliza, đi qua nhau thai, đã được loại khỏi tuần hoàn trẻ sơ sinh bằng cách thẩm phân phúc mạc với một số lợi ích về mặt lâm sàng và trên lý thuyết có thể loại đi bằng cách truyền máu thay thế.

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Chưa biết Auroliza có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Lisinopril được tiết ra sữa chuột đang cho bú. Không dùng Auroliza ở phụ nữ đang cho con bú.

## **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Cần thận trọng vì đôi khi có thể xảy ra chóng mặt, đau đầu.

## **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Các thuốc điều trị tăng huyết áp:**

Khi phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, tình trạng huyết áp hạ nhiều hơn có thể xảy ra.

Tránh dùng lisinopril kết hợp với các thuốc chứa aliskiren (xem Chống chỉ định và Cảnh báo)

Khi phối hợp với glyceryl trinitrat và các nitrat khác hoặc chất giãn mạch có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

**Thuốc lợi tiểu:**

Khi thêm một thuốc lợi tiểu vào phác đồ điều trị của bệnh nhân đang sử dụng Auroliza, tác dụng điều trị tăng huyết áp thường tăng thêm.

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và đặc biệt là những bệnh nhân mới dùng lợi tiểu, đôi khi bị hạ huyết áp quá mức khi dùng thêm Auroliza. Khả năng bị hạ huyết áp có triệu chứng với Auroliza, có thể được giảm tối thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với Auroliza.

**Chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali:**

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng nồng độ kali trong huyết thanh thường ở trong mức giới hạn, tình trạng tăng kali máu đã xảy ra ở một số bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm suy thận, đái tháo đường, và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, triamteren hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali. Việc dùng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chất thay thế muối chứa kali, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, có thể dẫn đến nồng độ kali huyết thanh tăng đáng kể. Nếu dùng Auroliza chung với thuốc lợi tiểu mất kali, sự giảm kali huyết gây ra do thuốc lợi tiểu có thể được cải thiện.

**Lithium:**

Sự gia tăng nồng độ và độc tính của lithium trong huyết thanh có hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng chung thuốc lợi tiểu loại thiazid với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithium. Không khuyến cáo dùng Auroliza chung với lithium, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp thì phải theo dõi cẩn thận mức lithium trong huyết thanh.

**Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) kể cả axit acetylsalicylic  $\geq 3$  g/ngày:**

Sử dụng NSAID kéo dài có thể giảm tác động điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng chung NSAID và thuốc ức chế men chuyển gây tác động cộng hợp tăng kali huyết thanh và dẫn đến suy giảm chức năng thận. Các tác động này thường có thể hồi phục. Trong một số hiếm trường hợp, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm trước đó như người cao tuổi, bệnh nhân mất nước.

**Thuốc chống trầm cảm 3 vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê:**

Khi dùng chung thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến giảm huyết áp hơn nữa.

**Thuốc giống giao cảm:**

Thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác động điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

**Thuốc trị bệnh đái tháo đường:**

Các nghiên cứu dịch tễ học đề nghị rằng dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác động hạ đường huyết với nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này dường như có thể xảy ra nhiều hơn trong những tuần điều trị đầu tiên và ở bệnh nhân suy thận.

**Axit acetylsalicylic, thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta, thuốc nhóm nitrat:**

Auroliza có thể sử dụng đồng thời với axit acetylsalicylic (ở các liều dùng cho bệnh lý tim mạch), thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và/hoặc nhóm nitrat.

**10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tác dụng không mong muốn sau đã được quan sát và ghi nhận trong khi dùng lisinopril với tần xuất xảy ra như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  tới  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1,000$  tới  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10,000$  tới  $< 1/1,000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10,000$ ), tần suất chưa biết (không thể ước tính từ số liệu sẵn có).

*Rối loạn máu và hệ bạch huyết*

- Hiếm gặp: giảm haemoglobin, giảm haematocrit.
- Rất hiếm gặp: suy tủy xương, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn.

*Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng*

- Rất hiếm gặp: hạ đường huyết.

*Rối loạn hệ thần kinh và tâm thần*

- Thường gặp: chóng mặt, nhức đầu.
- Ít gặp: thay đổi khí sắc, dị cảm, chóng mặt, rối loạn vị giác, rối loạn giấc ngủ, ảo giác.
- Hiếm gặp: lú lẫn tâm thần, rối loạn khứu giác.
- Tần suất chưa biết: triệu chứng trầm cảm, ngất.

*Rối loạn tim mạch*

- Thường gặp: tác động tư thế (kể cả hạ huyết áp).
- Ít gặp: nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có lẽ là thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao, hồi hộp, nhịp tim nhanh. Hiện tượng Raynaud.

*Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất*

- Thường gặp: ho.
- Ít gặp: viêm mũi.
- Rất hiếm gặp: co thắt phế quản, viêm xoang. Viêm phế nang do dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

*Rối loạn tiêu hóa*

- Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn.
- Ít gặp: nôn, đau bụng, khó tiêu.
- Hiếm gặp: khô miệng.
- Rất hiếm gặp: viêm tụy, phù mạch tại ruột, viêm tế bào gan hoặc viêm gan ứ mật, vàng da và suy gan.

*Rối loạn da và mô dưới da*

- Ít gặp: nổi mẩn, ngứa, quá mẫn/phù thần kinh - mạch: phù thần kinh - mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.
- Hiếm gặp: nổi mề đay, rụng tóc, vẩy nến.

- Rất hiếm gặp: toát mồ hôi, bệnh pemphigus, hoại tử biểu bì gây độc, hội chứng Stevens - Johnson và hồng ban đa dạng, u lympho giả trên da.

Phức hợp triệu chứng đã được ghi nhận và có thể bao gồm một hoặc nhiều triệu chứng sau đây:

sốt, viêm mạch máu, đau cơ, đau khớp/viêm khớp, kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính, tăng vận tốc lắng máu (ESR), tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu, nổi mẩn, nhạy cảm ánh sáng hoặc các biểu hiện khác ở da có thể xảy ra.

*Rối loạn thận và tiết niệu*

- Thường gặp: rối loạn chức năng thận.

- Hiếm gặp: urê huyết, suy thận cấp.

- Rất hiếm gặp: thiếu niệu/vô niệu.

*Rối loạn nội tiết*

- Tần suất chưa biết: bài tiết hormon kháng lợi tiểu không thích hợp.

*Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú*

- Ít gặp: bất lực.

- Hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú.

*Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ*

- Ít gặp: mệt mỏi, suy nhược.

*Các kết quả xét nghiệm*

- Ít gặp: tăng urê máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng men gan, tăng kali máu.

- Hiếm gặp: tăng bilirubin huyết thanh, giảm natri máu.

Dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy lisinopril nói chung được dung nạp tốt ở trẻ em tăng huyết áp, do đó thông tin an toàn trong nhóm tuổi này là tương đương như khi quan sát ở người lớn.

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Đã có một vài dữ liệu về quá liều trên người. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí phổi, nhanh nhịp tim, đánh trống ngực, chậm nhịp tim, chóng mặt, lo âu và ho. Khuyến cáo điều trị quá liều là truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Nếu hạ huyết áp nặng xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở tư thế chống sốc. Cũng có thể xem xét điều trị với angiotensin II và/hoặc catecholamin tiêm tĩnh mạch nếu có sẵn. Nếu mới uống thuốc quá liều, áp dụng các biện pháp nhằm đào thải Auroliza (như gây nôn, rửa dạ dày, uống chất hấp thụ và natri sulfat). Có thể loại Auroliza ra khỏi hệ tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu. Đặt máy tạo nhịp được chỉ định trong tình trạng chậm nhịp tim kháng trị. Cần theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ chất điện giải và creatinin trong huyết thanh.

## **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

- ATC code: C09A A03

- Nhóm trị liệu: thuốc ức chế men chuyển angiotensin

Lisinopril là chất ức chế men peptidyl dipeptidase. Lisinopril ức chế men chuyển angiotensin (ACE), là chất xúc tác sự chuyển đổi angiotensin I thành chất peptid co mạch là angiotensin II. Angiotensin II cũng kích thích sự tiết aldosteron từ vỏ thượng thận. Ức chế ACE làm giảm nồng độ angiotensin II dẫn đến giảm tính co mạch và giảm tiết aldosteron. Sự giảm tiết aldosteron có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh.

Trong khi cơ chế tác dụng hạ huyết áp của lisinopril được cho chủ yếu là do sự ức chế hệ thống renin - angiotensin - aldosteron, lisinopril vẫn có tác dụng điều trị tăng huyết áp ngay cả ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp có nồng độ renin thấp. ACE hoàn toàn giống kinase II, là men thoái biến bradykinin. Nồng độ gia tăng của bradykinin, một peptid giãn mạch, có đóng vai trò trong hiệu quả điều trị của lisinopril hay không vẫn còn là một vấn đề cần phải làm sáng tỏ.

### **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu**

Sau một liều uống lisinopril, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt đến trong 7 giờ, mặc dù thuốc có khuynh hướng đạt đến nồng độ đỉnh trong máu chậm hơn ở các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu, mức độ hấp thu trung bình của lisinopril là khoảng 25%, với sự biến thiên theo từng bệnh nhân 6 - 60% đối với các liều được nghiên cứu (5 - 80 mg). Độ khả dụng sinh học tuyệt đối giảm khoảng 16% ở bệnh nhân suy tim. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu lisinopril.

#### **Phân bố**

Lisinopril dường như không gắn kết với protein huyết tương khác ngoài men chuyển angiotensin trong máu (ACE). Các nghiên cứu trên chuột cho thấy lisinopril ít vượt qua hàng rào máu - não.

#### **Thải trừ**

Lisinopril không qua chuyển hóa và bài tiết toàn bộ dưới dạng không đổi ra nước tiểu. Ở các liều lặp lại, lisinopril có thời gian bán hủy có hiệu quả do tích lũy thuốc là 12,6 giờ. Hệ số thanh thải lisinopril ở người khỏe mạnh khoảng 50 ml/phút. Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm dần cho thấy một giai đoạn cuối kéo dài mà không góp phần vào sự tích lũy thuốc. Giai đoạn cuối này có thể biểu hiện bằng việc gắn kết bão hòa với ACE và không tỷ lệ với liều lượng.

#### **Bệnh nhân suy gan**

Tổn thương chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan đưa đến giảm hấp thu lisinopril (khoảng 30% như được xác định qua lượng thuốc qua đường tiểu) nhưng tăng mức độ và thời gian tiếp xúc với thuốc (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do giảm thanh thải.

#### **Bệnh nhân suy thận**

Tổn thương chức năng thận làm giảm thải trừ thuốc lisinopril, vốn được tiết qua thận nhưng sự giảm này chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 30 - 80 ml/phút), AUC trung

bình chỉ tăng 13%, trong khi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5 - 30 ml/phút) AUC trung bình được ghi nhận tăng lên gấp 4,5 lần.

Lisinopril có thể được đào thải qua thẩm phân. Trong 4 giờ thẩm phân máu, nồng độ lisinopril trong huyết tương giảm trung bình khoảng 60% với độ thanh thải thẩm phân là 40 - 55 ml/phút.

#### **Bệnh nhân suy tim**

Bệnh nhân suy tim có mức độ và thời gian tiếp xúc với lisinopril lớn hơn khi so với người khoẻ mạnh (AUC tăng trung bình 125%), nhưng nếu dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu của lisinopril, hấp thu sẽ giảm khoảng 16% so với người khoẻ mạnh.

#### **Người cao tuổi**

Bệnh nhân cao tuổi có nồng độ thuốc trong máu và giá trị diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian sẽ cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi (tăng khoảng 60%).

#### **Trẻ em**

Thông tin dược động học của lisinopril được nghiên cứu ở 29 bệnh nhi tăng huyết áp, từ 6 đến 16 tuổi, với chỉ số GFR trên 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>. Sau khi sử dụng liều 0,1 - 0,2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của lisinopril đạt trạng thái ổn định trong vòng 6 giờ, và mức độ hấp thu dựa trên lượng thu hồi trong nước tiểu khoảng 28%. Những giá trị này tương tự như giá trị thu được trước đây ở người lớn.

AUC và Cmax ở trẻ em trong nghiên cứu này đã phù hợp với kết quả đã quan sát ở người lớn.

#### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

AUROLIZA 5: Hộp 2 vỉ x 14 viên.

AUROLIZA 10: Hộp 2 vỉ x 14 viên và Hộp 20 vỉ x 14 viên.

AUROLIZA 20: Hộp 2 vỉ x 14 viên và Hộp 3 vỉ x 10 viên.

AUROLIZA 30: Hộp 2 vỉ x 14 viên.

#### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:**

- a) **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C.
- b) **Hạn dùng:** 48 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.
- c) **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** BP.

#### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

Cơ sở sản xuất: **Aurobindo Pharma Limited**

Địa chỉ: Unit - III, Sy.No.313 and 314, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Pincode 500090, Telangana State, India (Ấn Độ).

IM.TED