

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EMCITRIL 10mg

Lisinopril 10mg

Viên nén

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: lisinopril dihydrate tương đương lisinopril 10mg.

Thành phần tá dược: mannitol, dicalcium phosphate dihydrate, red iron oxide E172, maize starch, pregelatinised starch (Starch 1500), magnesium stearate.

MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu hồng đào, tròn, khum, đường kính 7,0 mm.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 04 vỉ x 07 viên nén; Hộp 03 vỉ x 10 viên nén; Hộp 10 vỉ x 10 viên nén

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế men chuyển, mã ATC: C09AA03.

Cơ chế tác dụng

Lisinopril là chất ức chế peptidyl dipeptidase, 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.

Tác dụng dược lực

Trong khi cơ chế tác dụng hạ huyết áp của lisinopril được nghĩ 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 tương tự như kininase 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.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

Tác động của lisinopril trên tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh trong suy tim đã được nghiên cứu bằng cách so sánh liều cao (32,5 mg hoặc 35 mg, ngày 1 lần) với liều thấp (2,5 mg hoặc 5 mg, ngày 1 lần). Trong một nghiên cứu trên 3164 bệnh nhân với thời gian theo dõi bình quân là 46 tháng đối với bệnh nhân sống sót, dùng liều cao lisinopril đã giảm 12% nguy cơ đối với tiêu chí kết hợp tử vong do tất cả các nguyên nhân và nhập viện do tất cả các nguyên nhân ($p = 0,002$) và giảm 8% nguy cơ tử vong do tất cả nguyên nhân và nhập viện do bệnh tim mạch ($p = 0,036$) so với khi dùng liều thấp. Người ta cũng đã ghi nhận giảm nguy cơ tử vong do tất cả nguyên nhân (8%; $p = 0,128$) và giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch (10%; $p = 0,073$). Trong một phân tích post-hoc, số bệnh nhân nhập viện do suy tim giảm 24% ($p = 0,002$) ở bệnh nhân dùng liều cao lisinopril so với liều thấp. Lợi ích về triệu chứng là tương tự ở cả hai nhóm dùng lisinopril liều cao và liều thấp. Kết quả nghiên cứu chứng tỏ là tổng quan biến cố ngoại ý ở bệnh nhân điều trị liều cao hoặc liều thấp lisinopril đều tương tự nhau về bản chất

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupolis str
CY-3011 Limassol

pi-lisin10-tab-1.0-3-tol-Vn

cũng như số lượng. Các biến cố dự đoán trước do thuốc ức chế men chuyển như là hạ huyết áp hoặc thay đổi chức năng thận có thể kiểm soát được và hiếm khi phải ngưng điều trị. Triệu chứng ho ít xảy ra hơn ở bệnh nhân dùng lisinopril liều cao so với dùng liều thấp.

Trong thử nghiệm GISSI-3 dùng thiết kế giai thừa 2 x 2 để so sánh tác động của lisinopril và glyceryl trinitrat dùng riêng lẻ hoặc kết hợp trong 6 tuần so với nhóm chứng. Thử nghiệm thực hiện trên 19.394 bệnh nhân dùng thuốc trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim, lisinopril cho thấy giảm nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (11%, 2p = 0,03). Glyceryl trinitrat làm giảm nguy cơ không đáng kể nhưng sự kết hợp giữa lisinopril và glyceryl trinitrat làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong so với nhóm chứng (17%, 2p = 0,02). Trong phân nhóm người cao tuổi (> 70 tuổi) và phụ nữ, đã được xác định là các nhóm có nguy cơ tử vong cao, người ta đã ghi nhận có lợi ích đáng kể đối với tiêu chí kết hợp tỷ lệ tử vong và chức năng tim. Tiêu chí đánh giá kết hợp cho toàn bộ bệnh nhân cũng như cho các nhóm nguy cơ cao tại thời điểm 6 tháng cũng chứng tỏ lợi ích đáng kể trên bệnh nhân dùng lisinopril hoặc lisinopril kết hợp với glyceryl trinitrat trong 6 tuần, cho thấy lisinopril có tác động dự phòng. Cũng như điều trị với những thuốc giãn mạch khác, việc điều trị bằng lisinopril có thể kèm với việc tăng tần suất hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận nhưng không có sự tăng tỷ lệ thuận tần suất tử vong.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh lisinopril với thuốc chẹn kênh canxi trên 335 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng huyết áp, mới bắt đầu có bệnh thận biểu thị bằng triệu chứng vi albumin niệu, dùng lisinopril 10-20 mg, ngày 1 lần trong 12 tháng, làm giảm 13 mmHg huyết áp tâm thu, 10 mmHg huyết áp tâm trương và 40% tốc độ tiết albumin niệu. Khi so sánh với thuốc chẹn kênh canxi cũng gây giảm huyết áp tương tự, bệnh nhân dùng lisinopril chứng tỏ có tốc độ tiết albumin niệu giảm nhiều hơn đáng kể, cung cấp bằng chứng chứng minh tác động ức chế men chuyển của lisinopril làm giảm vi albumin niệu qua cơ chế trực tiếp trên mô thận ngoài tác động hạ huyết áp.

Điều trị với lisinopril không ảnh hưởng đến sự kiểm soát đường huyết, thể hiện thông qua việc thuốc không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ hemoglobin glycat hóa (HbA1c).

Các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin (RAS)

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã đánh giá phác đồ phối hợp một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. ONTARGET là thử nghiệm được thực hiện trên các bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não hoặc bệnh đái tháo đường typ 2 kèm bằng chứng tổn thương cơ quan đích.

VA NEPHRON-D là thử nghiệm trên các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Hai nghiên cứu này cho thấy sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin II không cải thiện đáng kể trên thận và/hoặc tim mạch cũng như tỷ lệ tử vong nhưng làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với phác đồ đơn độc.

Do đặc tính dược lực học tương tự nhau, những kết quả này cũng có thể áp dụng đối với các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một thử nghiệm được thiết kế để đánh giá lợi ích của việc bổ sung thêm aliskiren vào phác đồ điều trị chuẩn với một thuốc ức chế men chuyển hoặc một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân mắc đái tháo đường typ 2 và bệnh thận mạn, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã kết thúc sớm do tăng nguy cơ gặp bất lợi. Đột quỵ và tử vong do nguyên nhân tim mạch thường gặp hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm placebo (giả dược). Các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) cũng được báo cáo với tần suất cao hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm placebo.

Dân số trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 115 bệnh nhi huyết áp tăng, từ 6-16 tuổi, bệnh nhân cân nặng dưới 50 kg sử dụng 0,625 mg, 2,5 mg hoặc 20 mg lisinopril một lần mỗi ngày, và bệnh nhân có cân nặng từ 50 kg trở lên sử dụng 1,25 mg, 5 mg hoặc 40 mg lisinopril một lần mỗi ngày. Sau 2 tuần, dùng lisinopril một lần mỗi ngày làm huyết áp giảm phụ thuộc liều mà hiệu quả hạ huyết áp không đổi được chứng minh ở liều lớn hơn 1,25 mg.

Tác dụng này đã được xác định ở giai đoạn ngưng thuốc, khi huyết áp tâm trương ở bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược tăng khoảng 9 mmHg so với bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để duy trì liều trung bình và liều cao của lisinopril. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc liều của lisinopril là đồng nhất giữa các nhóm nhân khẩu học: tuổi tác, giai đoạn dậy thì, giới tính và chủng tộc.

Dược động học

Lisinopril là một chất ức chế men chuyển không chứa sulphydryl, dùng đường uống.

Hấp thu

Sau một liều uống lisinopril, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được 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.

Chuyển hóa

Lisinopril không qua chuyển hóa.

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 dùng.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt

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 creatinin 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 khỏe mạnh (AUC tăng trung bình 125%), nhưng nếu dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu của lisinopril, hấp thu giảm khoảng 16% so với người khỏe mạnh.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupolos str
CY-3011 Limassol

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 cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi (tăng khoảng 60%).

Dân số trẻ em

Thông tin dược động học của lisinopril được nghiên cứu ở 29 bệnh nhân nhi tăng huyết áp, từ 6 đến 16 tuổi, với chỉ số GFR trên 30 ml/phút/1,73 m². Sau khi sử dụng liều 0,1-0,2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của lisinopril đạt trạng thái ổn định xảy ra 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 C_{max} ở trẻ em trong nghiên cứu này đã phù hợp với kết quả đã quan sát ở người lớn.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý học nói chung, độc tính liều lặp lại, độc tính gen và khả năng gây ung thư. Nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensin đã được chứng minh là có thể gây ra các tác dụng bất lợi đối với sự phát triển muống của thai nhi, dẫn đến tử vong và các bất thường bẩm sinh, đặc biệt là ảnh hưởng đến hộp sọ. Độc tính với tế bào, chậm phát triển trong tử cung và còn ống động mạch cũng đã được báo cáo. Những phát triển bất thường này được cho là một phần do tác động trực tiếp của thuốc ức chế men chuyển lên hệ thống renin-angiotensin của thai nhi và một phần do thiếu máu cục bộ do hạ huyết áp ở người mẹ và giảm lưu lượng máu đến nhau thai và cung cấp oxy/chất dinh dưỡng cho thai nhi.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

Suy tim

Điều trị suy tim có triệu chứng.

Nhồi máu cơ tim cấp

Điều trị ngắn hạn (6 tuần) ở những bệnh nhân có huyết động học ổn định trong vòng 24 giờ đầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Biến chứng thận của bệnh đái tháo đường

Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân tăng huyết áp mắc bệnh đái tháo đường type 2 và bệnh thận mới phát (xem mục *Dược lực học*).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng tùy thuộc theo tình trạng và đáp ứng huyết áp của từng cá nhân.

Liều dùng

Tăng huyết áp

Lisinopril có thể dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm thuốc trị tăng huyết áp khác (xem mục *Chống chỉ định*, *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*, *Tương tác*, *tương kỵ của thuốc* và *Dược lực học*).

Liều khởi đầu

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo là 10 mg.

Bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt hóa mạnh (đặc biệt ở bệnh nhân tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu-thận, thiếu muối và/hoặc thiếu nước, mất bù tim, hoặc tăng huyết áp trầm trọng) có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi dùng liều khởi đầu. Viên EMCITRIL 10mg không phù hợp dùng làm liều khởi đầu cho các bệnh nhân này, mà cần cân nhắc sử dụng chế phẩm lisinopril có hàm lượng thấp hơn và việc khởi đầu điều trị cần có sự theo dõi của bác sĩ. Cần dùng liều khởi đầu thấp hơn khi có tổn thương thận (xem *Bảng 1* dưới đây).

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Liều duy trì

Liều duy trì thông thường có hiệu quả là 20 mg, uống 1 lần duy nhất mỗi ngày. Nói chung, nếu không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn sau 2 đến 4 tuần với liều điều trị nào đó thì có thể tăng liều. Liều tối đa sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng là 80 mg/ngày.

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu

Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị với lisinopril. Điều này dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân đang được điều trị đồng thời bằng thuốc lợi tiểu. Do đó phải thận trọng vì những bệnh nhân này có thể đang thiếu nước và/hoặc thiếu muối. Nếu được, nên ngưng thuốc lợi tiểu từ 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với lisinopril.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không thể ngừng thuốc lợi tiểu: Viên EMCITRIL 10mg không phù hợp dùng làm liều khởi đầu, mà cần cân nhắc sử dụng chế phẩm lisinopril có hàm lượng thấp hơn. Nên theo dõi chức năng thận và lượng kali huyết thanh. Liều lisinopril tiếp theo nên điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp.

Nếu cần thiết, có thể tiếp tục dùng thuốc lợi tiểu (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Dẫn số trẻ em

Sử dụng trên trẻ em bị bệnh tăng huyết áp từ 6-16 tuổi.

Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp nhất có hiệu quả bằng các chế phẩm lisinopril có hàm lượng phù hợp. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo cá thể đến tối đa 20 mg/ngày ở bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến < 50 kg, và không quá 40 mg/ngày ở bệnh nhân ≥ 50 kg. Liều trên 0,61 mg/kg (hoặc vượt quá 40 mg/ngày) chưa được nghiên cứu ở trẻ em (xem mục *Dược lực học*).

Ở trẻ em có chức năng thận suy giảm, nên xem xét khởi đầu với liều thấp hơn hoặc xem xét tăng từng mức liều.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận

Liều sử dụng ở bệnh nhân suy thận phải được dựa trên độ thanh thải creatinin như mô tả ở *Bảng 1* dưới đây.

Bảng 1:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu (mg/ngày)
Dưới 10 ml/phút (kể cả bệnh nhân đang thẩm phân)	2,5 mg*
10-30 ml/phút	2,5-5 mg
31-80 ml/phút	5-10 mg

* Liều sử dụng và/hoặc số lần dùng thuốc cần được điều chỉnh theo đáp ứng về huyết áp.

Viên Emcitril 10mg có thể được dùng làm liều khởi đầu đối với bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin 31-80 ml/phút.

Viên Emcitril 10mg có thể được dùng trong điều chỉnh liều sau liều khởi đầu. Liều dùng có thể được điều chỉnh tăng dần cho đến khi kiểm soát được huyết áp hoặc tới liều tối đa 40 mg/ngày.

Suy tim

Ở những bệnh nhân suy tim có triệu chứng, lisinopril nên được dùng trị liệu hỗ trợ cho thuốc lợi tiểu và, khi thích hợp, với digitalis hoặc thuốc chẹn beta.

Viên EMCITRIL 10mg không phù hợp dùng làm liều khởi đầu đối với bệnh nhân suy tim, mà cần cân nhắc sử dụng chế phẩm lisinopril có hàm lượng thấp hơn, và nên uống khi có sự theo dõi của bác sĩ để xác định tác động lần đầu của thuốc lên huyết áp.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Viên Emcitril 10mg có thể được dùng trong điều chỉnh liều sau liều khởi đầu. Nên tăng liều lisinopril như sau:

- Từng mức không quá 10 mg.
- Thời gian điều chỉnh liều không ít hơn 2 tuần.
- Liều tối đa bệnh nhân có thể dung nạp lên đến 35 mg, 1 lần/ngày.

MEDOCHÉMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Việc điều chỉnh liều dùng phải dựa trên đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Ở bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp có triệu chứng, ví dụ bệnh nhân thiếu muối có hay không có giảm natri máu, bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn hoặc bệnh nhân đã được điều trị tích cực bằng thuốc lợi tiểu, các rối loạn này phải được điều chỉnh, nếu được, trước khi điều trị với lisinopril. Nên theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Nhồi máu cơ tim cấp

Nếu cần, bệnh nhân nên được điều trị bằng các thuốc điều trị chuẩn như thuốc tan huyết khối, aspirin và thuốc chẹn beta. Có thể dùng glyceryl trinitrat đường tĩnh mạch hoặc đường qua da cùng lúc với lisinopril.

Liều khởi đầu (3 ngày đầu tiên sau cơn nhồi máu cơ tim)

Không dùng Emcitril 10mg để khởi đầu điều trị nhồi máu cơ tim cấp. Emcitril 10mg chỉ khuyến cáo dùng sau 48 giờ và 1 lần/ngày cho các ngày sau đó.

Liều duy trì

Liều duy trì là 10 mg, 1 lần/ngày. Nếu hạ huyết áp xảy ra (huyết áp tâm thu ≤ 100 mmHg), cần phải giảm liều lisinopril và nên chọn các chế phẩm khác có hàm lượng thấp hơn.

Nếu hạ huyết áp kéo dài xảy ra (huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg kéo dài lâu hơn một giờ), nên ngưng dùng thuốc lisinopril.

Việc điều trị nên được tiếp tục trong 6 tuần và sau đó bệnh nhân nên được tái đánh giá. Bệnh nhân có các triệu chứng suy tim nên tiếp tục dùng lisinopril (xem mục *Liều dùng và Cách dùng*).

Biến chứng trên thận của bệnh đái tháo đường

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường týp 2 và bệnh thận mới phát, dùng liều 10 mg lisinopril, 1 lần/ngày, có thể tăng lên 20 mg, 1 lần/ngày, nếu cần thiết, để đạt được huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi dưới 90 mmHg.

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), liều khởi đầu lisinopril nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem *Bảng 1*).

Trẻ em

Kinh nghiệm về tính an toàn và hiệu quả trên trẻ em > 6 tuổi bị tăng huyết áp còn hạn chế, và chưa có kinh nghiệm đối với các chỉ định khác (xem mục *Dược lực học*). Do đó, lisinopril không được khuyến cáo ở trẻ em trong các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp.

Lisinopril không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 6 tuổi hoặc ở trẻ em bị suy thận nặng ($GFR < 30$ ml/phút/1,73 m²) (xem mục *Dược động học*).

Sử dụng thuốc ở người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự thay đổi nào liên quan đến tuổi tác bệnh nhân về hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Tuy nhiên, khi tuổi cao kèm theo giảm chức năng thận, nên tuân theo sự hướng dẫn ở *Bảng 1* để xác định liều khởi đầu của lisinopril. Sau đó, liều dùng nên 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.

Cách dùng

Dùng đường uống với một ít nước. Có thể dùng chung với thức ăn hoặc không. Nên dùng lisinopril liều một lần/ngày. Cũng giống như các thuốc điều trị khác, khuyến cáo dùng thuốc cùng một thời điểm trong ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến độ hấp thu.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi dùng.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với lisinopril, bất kỳ tá dược nào hoặc các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác.
- Tiền sử phù mạch do dùng thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa và cuối của thai kì (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú*).
- Sử dụng đồng thời lisinopril với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Dược lực học*).
- Sử dụng đồng thời lisinopril với sacubitril/valsartan. Lisinopril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo phong tỏa kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Dược lực học*).

Nếu liệu pháp phong tỏa kép thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Hạ huyết áp có triệu chứng

Hạ 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 lisinopril, hạ huyết áp có khuynh hướng dễ xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, vì lý 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 (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn*). 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 hạ 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 hạ 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 tâm thu có thể hạ thấp hơn nữa khi dùng lisinopril. 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 lisinopril.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Hạ huyết áp trong nhồi máu cơ tim cấp

Không được khởi đầu điều trị với lisinopril 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 ≤ 100 mmHg hoặc sốc do tim. Trong vòng ba ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim, nên giảm liều nếu huyết áp tâm thu ≤ 120 mmHg. Cần giảm liều duy trì xuống 5 mg hoặc tạm thời xuống 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu ≤ 100 mmHg. Nếu hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg kéo dài hơn 1 giờ) phải ngưng dùng lisinopril.

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 lisinopril cho bệnh nhân hẹp van 2 lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái như 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 lisinopril nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem *Bảng 1* trong mục *Liều dùng và Cách dùng*) 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 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 dùng 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 lisinopril.

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 lisinopril 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 lisinopril.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, không nên điều trị khởi đầu với lisinopril ở bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng thận, được định nghĩa là nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 177 micromol/l và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/24 giờ. Nếu rối loạn chức năng thận phát triển trong quá trình điều trị với lisinopril (nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 265 micromol/l hay gấp đôi so với các trị số trước khi điều trị) thì nên xem xét đến việc ngưng dùng lisinopril.

Quá mẫn/Phù mạch

Phù mạch ở mặt, 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 lisinopril. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng lisinopril 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,

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

pi-lisin10-tab-1.0-3-tol-Vn

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 (xem mục *Chống chỉ định*).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Điều trị bằng sacubitril/valsartan không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều lisinopril cuối cùng. Điều trị bằng lisinopril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan (xem mục *Chống chỉ định* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ phù đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không kèm theo suy hô hấp) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Thận trọng khi bắt đầu dùng racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin ở bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế men chuyển.

Phản ứng dạng phản vệ ở bệnh nhân thâm nhiễm máu

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân thâm nhiễm máu với màng thâm nhiễm có tốc độ thâm nhiễm 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 nhiễm 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 lisinopril 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 lisinopril 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 điều trị bằng lisinopril 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, lisinopril có thể ít có tác dụng 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, lisinopril 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 6 bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả lisinopril. Bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu 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 (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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 (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Lithi

Nói chung không khuyến cáo kết hợp lithi với lisinopril (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thời kỳ mang thai

Thuốc ức chế men chuyển không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, những bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được thiết lập về hồ sơ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nên bắt đầu liệu pháp thay thế nếu thích hợp (xem mục *Chống chỉ định* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

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

Phụ nữ có thai

Không nên dùng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*). Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

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. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, những bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế,

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupolios str
CY-3011 Limassol

đã được thiết lập về độ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức, và nên bắt đầu liệu pháp thay thế phù hợp.

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) (xem mục *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

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

Trẻ nữ nhi có mẹ dùng lisinopril phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp (xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin về việc sử dụng lisinopril trong thời kỳ cho con bú, lisinopril không được khuyến cáo và các phương pháp điều trị thay thế an toàn được thiết lập tốt hơn trong thời gian cho con bú sẽ được ưu tiên hơn, đặc biệt khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, nên xem xét tình huống có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác

Khi lisinopril được kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ như glyceryl trinitrat và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác) có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS duy nhất (xem mục *Chống chỉ định*, *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng* và *Dược lực học*).

Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch (xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*)

Điều trị đồng thời thuốc ức chế men chuyển với chất ức chế mTOR (mục tiêu tác động của rapamycin ở động vật có vú) (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc thuốc ức chế endopeptidase trung tính (NEP) (như racecadotril), vildagliptin hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Thuốc lợi tiểu

Khi thêm một thuốc lợi tiểu vào phác đồ điều trị của bệnh nhân đang sử dụng lisinopril, 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 lisinopril. Khả năng bị hạ huyết áp có triệu chứng với lisinopril, có thể được giảm tối thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với lisinopril (xem mục *Liều dùng và Cách dùng*; *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali và các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh

Mặc dù kali huyết thanh thường duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng lisinopril. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ spironolacton, triamteren, hoặc amilorid), chất bổ sung kali, hoặc chất thay thế muối chứa kali, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Cũng nên thận trọng khi dùng đồng

thời lisinopril với các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh, chẳng hạn như trimethoprim và cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) vì trimethoprim được biết là hoạt động như một thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali như amilorid. Do đó, việc kết hợp lisinopril với các loại thuốc nêu trên không được khuyến khích. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định, chúng nên được sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Nếu lisinopril được dùng cùng với thuốc lợi tiểu làm mất kali, có thể cải thiện tình trạng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu gây ra.

Ciclosporin

Tăng kali huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với ciclosporin. Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Heparin

Tăng kali huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với heparin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Lithi

Sự gia tăng nồng độ và độc tính của lithi trong huyết thanh có hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithi 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 lithi. Không khuyến cáo dùng lisinopril chung với lithi, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp thì phải theo dõi cẩn thận mức lithi trong huyết thanh (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic $\geq$ 3g/ngày

Khi dùng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với NSAID (ví dụ như acid acetylsalicylic ở phác đồ liều chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc), có thể làm giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp. 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, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Những tác động này thường có thể hồi phục. Nên thận trọng khi kết hợp, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bổ sung đủ nước và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Vàng

Phản ứng nitritoid (triệu chứng của sự giãn mạch mà có thể rất trầm trọng bao gồm đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt và hạ huyết áp) sau khi sử dụng vàng dưới dạng tiêm (ví dụ, natri aurothiomalat) đã được ghi nhận thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc mê

Sử dụng đồng thời một số sản phẩm thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm huyết áp hơn nữa (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Thuốc giống giao cảm

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

Thuốc trị bệnh đái tháo đường

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và các thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể gây tăng tác động hạ đường huyết với nguy cơ tụt đường huyết và thường xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở bệnh nhân suy thận.

Acid acetylsalicylic, thuốc làm tan huyết khối, thuốc chẹn beta, nitrát

Lisinopril có thể được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở liều điều trị tim mạch), thuốc làm tan huyết khối, thuốc chẹn beta và/hoặc nitrát.

Tương kỵ

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn được quan sát và báo cáo trong suốt thời gian điều trị với lisinopril và các thuốc ức chế men chuyển khác với tần suất như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ tần suất (không thể đánh giá dựa trên dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và mạch bạch huyết

Hiếm gặp: giảm hemoglobin, giảm hematocrit.

Rất hiếm gặp: suy tủy xương, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*), thiếu máu tán huyết, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Không rõ tần suất: phản ứng phản vệ/dạng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm gặp: hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, ảo giác.

Hiếm gặp: mê sảng.

Không rõ tần suất: các triệu chứng trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: choáng váng, nhức đầu.

Ít gặp: dị cảm, chóng mặt, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp: rối loạn khứu giác.

Không rõ tần suất: ngứa.

Rối loạn tim và mạch máu

Thường gặp: tác dụng thể đứng (bao gồm cả hạ huyết áp).

Ít gặp: nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân nguy cơ cao (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*), đánh trống ngực, 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 dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: tiêu chảy, nôn.

Ít gặp: buồn nôn, đau bụng và khó tiêu.

Hiếm gặp: khô miệng.

Rất hiếm gặp: viêm tụy, phù mạch ở ruột.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: viêm gan-tế bào gan hoặc ứ mật, vàng da và suy gan (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: phát ban, ngứa.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

pi-lisin10-tab-1.0-3-tol-Vn

Hiếm gặp: phản ứng quá mẫn/phù thận kinh: phù thận kinh ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn, và/hoặc thanh quản (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*), mày đay, rụng tóc, vẩy nến.

Rất hiếm gặp: toát mồ hôi, bóng nước tự miễn, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, giả u lympho.

Một phức hợp triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một hoặc nhiều triệu chứng như: sốt, viêm mạch, đau cơ, đau khớp/viêm khớp, kháng thể kháng nhân dương tính (ANA), tốc độ lắng hồng cầu cao (ESR), tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu, phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện da liễu khác có thể xảy ra.

Rối loạn thận và tiết niệu

Thường gặp: rối loạn chức năng thận.

Hiếm gặp: tăng urê máu, suy thận cấp.

Rất hiếm gặp: thiếu niệu/vô niệu.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol

Rối loạn nội tiết

Hiếm gặp: hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH).

Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn vú

Ít gặp: bất lực.

Hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú.

Các rối loạn chung và tình trạng dùng thuốc

Ít gặp: mệt mỏi, suy nhược.

Xét nghiệm

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

Hiếm gặp: tăng bilirubin huyết thanh, hạ natri máu.

Dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy lisinopril thường được dung nạp tốt ở bệnh nhân trẻ em bị tăng huyết áp và mức độ an toàn ở nhóm tuổi này tương đương với mức độ an toàn ở người lớn.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

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 tụt 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.

Cách xử trí

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Nếu xảy ra hạ huyết áp nên đặt bệnh nhân ở tư thế chống sốc. Cũng có thể xem xét điều trị với angiotensin II và/hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamin nếu có sẵn. Nếu mới uống thuốc quá liều, dùng các biện pháp loại bỏ lisinopril (ví dụ như gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng chất hấp thụ và natri sulphat). Có thể loại lisinopril ra khỏi hệ tuần hoàn bằng thẩm phân máu. Đặt máy điều 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.

BẢO QUẢN: Giữ thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc.

HẠN DÙNG: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất.

pi-lisin10-tab-1.0-3-tol-Vn

Sản xuất tại: Công ty TNHH MEDOCHEMIE (VIỄN ĐÔNG)

Địa chỉ: Số 40 VSIP II đường số 6, Khu công nghiệp Việt Nam-Singapore II, Khu liên hợp công nghiệp-dịch vụ-đô thị Bình Dương, Phường Hòa Phú, Thành phố Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Theo hợp đồng với: **MEDOCHEMIE LTD.**

Địa chỉ: 1 – 10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cộng Hòa Síp.

MEDOCHEMIE LTD
1-10 Constantinoupoleos str
CY-3011 Limassol