



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Risk Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AMLOSALI

“ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besylate).....5 mg
Lisinopril (dưới dạng Lisinopril dihydrate).....10 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, talc, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
Trị liệu thay thế cho các bệnh nhân mà có huyết áp được kiểm soát bằng lisinopril và amlodipine dùng đồng thời với mức liều tương đương.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống. Vì thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu nên thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo là 1 viên mỗi ngày. Liều tối đa là 1 viên mỗi ngày.
Nhìn chung, các thuốc phối hợp liều cố định không phù hợp cho liệu pháp điều trị ban đầu.
Thuốc chỉ được chỉ định cho những bệnh nhân đã điều chỉnh liều duy trì tối ưu của lisinopril và amlodipine lần lượt là 10 mg và 5 mg.

Bệnh nhân suy thận

Để tìm được liều khởi đầu và liều duy trì tối ưu cho bệnh nhân suy thận, các bệnh nhân cần được



chuẩn độ liều bằng lisinopril và amlodipine dùng riêng rẽ. Cần theo dõi chức năng thận, mức kali và natri huyết thanh trong quá trình điều trị với thuốc. Trong trường hợp suy giảm chức năng thận thì cần ngưng dùng thuốc và thay bằng điều trị từng thành phần riêng rẽ đã được định liều thích hợp. Amlodipine không thể thẩm tách được.

Bệnh nhân suy gan

Chưa có khuyến cáo về liều dùng của thuốc ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, do đó phải thận trọng khi lựa chọn liều và nên bắt đầu ở mức liều thấp nhất (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*). Để tìm được liều khởi đầu và liều duy trì tối ưu cho bệnh nhân suy gan, các bệnh nhân cần được chuẩn độ liều bằng lisinopril và amlodipine dùng riêng rẽ.

Dược động học của amlodipine chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng. Ở nhóm bệnh nhân này, amlodipine nên được bắt đầu ở liều thấp nhất và tăng liều từ từ.

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

Tính an toàn và hiệu quả của phối hợp lisinopril và amlodipine ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Cần cực kì thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân cao tuổi. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có thay đổi về hiệu quả và tính an toàn của amlodipine hoặc lisinopril liên quan tới tuổi. Để xác định liều duy trì tối ưu cho người cao tuổi, các bệnh nhân cần được chuẩn độ liều bằng lisinopril và amlodipine dùng riêng rẽ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Liên quan đến lisinopril

- Quá mẫn với lisinopril hoặc với bất kỳ chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) nào khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế ACE trước đó.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Sử dụng đồng thời phối hợp lisinopril/amlodipine với các thuốc có chứa aliskiren bị chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).
- Sử dụng đồng thời với phối hợp sacubitril/valsartan. Không được bắt đầu sử dụng phối hợp lisinopril/amlodipine sớm hơn 36 giờ sau liều cuối của phối hợp sacubitril/valsartan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Liên quan đến amlodipine

- Quá mẫn với amlodipine hoặc với bất kỳ dẫn chất dihydropyridine nào khác.
- Hạ huyết áp nghiêm trọng.
- Sốc (bao gồm cả sốc tim).
- Tắc nghẽn đường ra thất trái (hẹp động mạch chủ nặng).



- Suy tim không ổn định về mặt huyết động sau nhồi máu cơ tim cấp.

Liên quan đến viên nén phối hợp lisinopril/amlodipine

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Tất cả các chống chỉ định của các đơn thành phần được liệt kê chi tiết ở trên cũng có liên quan đến chống chỉ định của viên nén phối hợp lisinopril/amlodipine.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tất cả các cảnh báo chi tiết dưới đây liên quan đến từng thành phần riêng lẻ cũng cần được xem xét đối với dạng phối hợp cố định lisinopril/amlodipine.

Liên quan đến lisinopril

Hạ huyết áp có triệu chứng

Hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp dùng lisinopril, hạ huyết áp có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị suy giảm thể tích, như do dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn ít muối, thẩm phân máu, tiêu chảy hoặc nôn mửa, hoặc tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trên những bệnh nhân suy tim có hoặc không kèm theo suy thận, đã ghi nhận hạ huyết áp có triệu chứng. Biến cố này dễ xảy ra hơn ở các bệnh nhân suy tim mức độ nặng, thể hiện thông qua việc phải sử dụng thuốc lợi tiểu quai liều cao, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Trên các bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp có triệu chứng, giai đoạn khởi đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều cần được giám sát chặt chẽ. Điều này cũng áp dụng đối với các bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, ở những bệnh nhân này, việc hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý nếu cần. Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định đối với các liều tiếp theo. Thường có thể tiếp tục sử dụng thuốc nếu huyết áp tăng trở lại sau khi bù dịch.

Trên một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, huyết áp toàn thân có thể bị hạ thêm khi dùng lisinopril. Tác động này đã được dự đoán từ trước và thường không phải là lý do dẫn đến việc phải ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, có thể cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng lisinopril.

Hạ huyết áp trong nhồi máu cơ tim cấp

Không được khởi đầu điều trị bằng lisinopril trên các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp nếu bệnh nhân có nguy cơ bị suy giảm huyết động nghiêm trọng hơn sau khi điều trị với một thuốc giãn mạch. Đây là những bệnh nhân có huyết áp tâm thu từ 100 mmHg trở xuống, hoặc những bệnh nhân bị sốc tim. Trong 3 ngày đầu sau cơn nhồi máu cơ tim, cần giảm liều nếu huyết áp tâm thu từ 120 mmHg trở xuống. Nên giảm liều duy trì xuống 5 mg hoặc tạm thời giảm xuống tới 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu từ 100 mmHg trở xuống. Nếu hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg trong hơn 1 giờ), cần ngừng dùng lisinopril.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá/bệnh cơ tim phì đại



Trong tự chế thuốc ức chế men chuyển khác, cần thận trọng khi sử dụng lisinopril trên các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn đường ra thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine < 80 ml/phút), cần điều chỉnh liều khởi đầu của lisinopril theo độ thanh thải creatinine của bệnh nhân và sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali và creatinine trên các bệnh nhân này.

Trên các bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể gây suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có khả năng hồi phục, đã được ghi nhận trong tình huống này.

Trên một số bệnh nhân mắc chứng hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một thận được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, đã ghi nhận tăng ure máu và creatinine huyết thanh, thường phục hồi khi ngừng điều trị. Biến cố này đặc biệt hay gặp trên các bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch thận, nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp, điều chỉnh liều một cách thận trọng và cần có sự giám sát y tế chặt chẽ. Do sử dụng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần gây ra những biến cố kể trên, cần ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu và giám sát chức năng thận trong những tuần đầu điều trị bằng lisinopril.

Trên một số bệnh nhân tăng huyết áp không có dấu hiệu bệnh mạch máu thận trước đó, đã bị tăng ure máu và creatinine huyết thanh, thường ở mức độ nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng đồng thời lisinopril và thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn trên các bệnh nhân có bệnh suy thận từ trước. Có thể cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc lisinopril.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, không nên bắt đầu điều trị bằng lisinopril ở những bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng thận, được xác định bởi nồng độ creatinine huyết thanh cao hơn $177 \mu\text{mol/l}$, và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/24 giờ . Nếu rối loạn chức năng thận tiến triển trong quá trình điều trị bằng lisinopril (nồng độ creatinine huyết thanh trên $265 \mu\text{mol/l}$ hoặc cao gấp 2 lần trị số trước khi điều trị), bác sĩ nên cân nhắc cho ngừng sử dụng lisinopril.

Quá mẫn, phù mạch

Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản hiếm khi được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm lisinopril. Biến cố này có thể xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong thời gian điều trị. Nếu gặp trường hợp này, cần ngừng sử dụng lisinopril ngay và áp dụng các biện pháp theo dõi, điều trị thích hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả trong những trường hợp bị sưng lưỡi, không gây suy hô hấp, bệnh nhân có thể cần được theo dõi kéo dài vì điều trị bằng thuốc kháng histamine và corticosteroid có thể không đủ hiệu quả.

Rất hiếm khi, phù mạch liên quan đến phù thanh quản và phù lưỡi dẫn đến tử vong đã được báo cáo. Các bệnh nhân phù mạch tại lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể bị tắc nghẽn đường thở, đặc biệt khi bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật đường thở. Trong những trường hợp này, cần điều trị cấp cứu ngay. Biện pháp điều trị có thể bao gồm sử dụng adrenaline và/hoặc duy trì thông



khi dùng thử. Bệnh nhân cần được giám sát y khoa chặt chẽ cho đến khi các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn và tình trạng của bệnh nhân đã ổn định.

Các thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch với tỷ lệ cao hơn trên nhóm bệnh nhân da đen so với các nhóm bệnh nhân có màu da khác.

Các bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển (xem phần *Chống chỉ định*).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với phối hợp sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu điều trị với sacubitril/valsartan sớm hơn 36 giờ sau liều lisinopril cuối cùng. Không được bắt đầu điều trị bằng lisinopril sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng (xem phần *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 (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, kèm hoặc không kèm theo suy hô hấp) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Cần thận trọng khi bắt đầu dùng racecadotril, thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển.

Phản ứng dạng phản vệ trên các bệnh nhân thẩm tách máu

Đã ghi nhận phản ứng dạng phản vệ trên các bệnh nhân được thẩm tách bằng màng lọc thông lượng cao (ví dụ AN69) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Trên các bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng loại màng thẩm tách khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Phản ứng dạng phản vệ trong khi gan tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong khi gan tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphate hiếm gặp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này có thể tránh được bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần gan tách.

Điều trị giải mẫn cảm

Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (ví dụ, nọc độc của côn trùng cánh màng) đã gặp các phản ứng dạng phản vệ kéo dài. Trên những bệnh nhân tương tự, có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế men chuyển, tuy nhiên, các phản ứng này có thể xuất hiện lại khi vô tình dùng thuốc trở lại.

Suy gan

Rất hiếm khi các thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến một hội chứng với biểu hiện ban đầu là vàng da ứ mật, sau đó tiến triển thành hoại tử gan kịch phát và (đôi khi) dẫn đến tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Những bệnh nhân đang dùng lisinopril gặp triệu chứng vàng da hoặc tăng đáng kể men gan cần ngừng sử dụng thuốc và có biện pháp giám sát y tế thích hợp.

Giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất



Hiện trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ kèm theo. Giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt có khả năng tự phục hồi sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng lisinopril trên những bệnh nhân mắc bệnh lý mạch máu collagen, đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, đang sử dụng allopurinol hoặc procainamide hoặc có sự kết hợp các yếu tố nguy cơ kể trên, đặc biệt khi bệnh nhân có suy giảm chức năng thận từ trước. Nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với phác đồ kháng sinh chuyên sâu, đã xuất hiện trên một số bệnh nhân. Nếu sử dụng lisinopril trên những bệnh nhân này, theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu, hướng dẫn bệnh nhân phát hiện và báo lại bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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

Nếu buộc phải dùng phác đồ phong bế kép, quá trình điều trị cần được giám sát bởi bác sĩ chuyên khoa và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải đồ và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Chung tộc

Tỷ lệ phù mạch do thuốc ức chế men chuyển angiotensin trên nhóm bệnh nhân da đen cao hơn so với các nhóm bệnh nhân có màu da khác.

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của lisinopril trên nhóm bệnh nhân da đen có thể kém hơn so với các nhóm bệnh nhân có màu da khác, có thể là do nhóm bệnh nhân da đen có tỷ lệ cao hơn về bệnh lý tăng huyết áp với hoạt tính renin thấp.

Ho

Ho đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Đặc điểm của ho trong những trường hợp này là không có đờm, dai dẳng và hết sau khi ngừng điều trị. Ho do thuốc ức chế men chuyển cần được lưu ý khi chẩn đoán phân biệt về ho.

Cần thiệp phẫu thuật/gây mê

Trên các bệnh nhân đang trải qua đại phẫu hoặc đang được gây mê bằng các thuốc làm hạ huyết áp, lisinopril có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ cấp sau khi giải phóng bù renin. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được cho là do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng thể tích tuần hoàn.

Kali máu

Thuốc ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu vì chúng ức chế giải phóng aldosterone. Tác dụng này thường không đáng kể ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, tăng kali máu có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân đái tháo đường và/hoặc ở bệnh nhân dùng đồng thời các chế phẩm bổ sung kali (bao gồm cả chất thay thế muối),



thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), các thuốc gây tăng kali máu khác (như heparin, trimethoprim, co-trimoxazole (phối hợp trimethoprim/sulfamethoxazole) và đặc biệt là thuốc đối kháng aldosterone hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và thuốc chẹn thụ thể angiotensin ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển, đồng thời cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh và chức năng thận (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Đái tháo đường

Ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc trị đái tháo đường dạng uống hoặc insulin, cần theo dõi chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu tiên sử dụng thuốc ức chế men chuyển (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Lithium

- Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời lithium và lisinopril (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Thời kỳ mang thai

Không nên sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong thai kỳ. Trừ trường hợp bắt buộc phải tiếp tục sử dụng thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân có dự định mang thai cần được đổi sang thuốc trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi xác nhận có thai, cần ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức. Nếu cần thiết, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế (xem phần *Chống chỉ định và Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Liên quan đến amlodipine

Tính an toàn và hiệu quả của amlodipine trong cơn tăng huyết áp cấp chưa được thiết lập.

Suy tim

Cần thận trọng khi sử dụng amlodipine cho bệnh nhân suy tim. Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng với giả được trên bệnh nhân suy tim nặng (NYHA độ III và IV), nhóm điều trị bằng amlodipine có tỷ lệ ghi nhận biến cố phù phổi cao hơn so với nhóm dùng giả được (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chẹn kênh calci (bao gồm amlodipine) trên bệnh nhân suy tim sung huyết do các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố trên tim mạch và tử vong trong tương lai.

Suy gan

Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở bệnh nhân suy gan; liều dùng khuyến cáo của amlodipine trên đối tượng này chưa được thiết lập. Do đó, amlodipine nên được bắt đầu với liều thấp nhất trong khoảng liều và cần thận trọng cả khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều. Trên bệnh nhân suy gan nặng, việc điều chỉnh liều dùng cần được thực hiện từ từ, dưới sự giám sát chặt chẽ.

Người cao tuổi

Trên bệnh nhân cao tuổi, việc tăng liều nên được thực hiện một cách thận trọng (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học*).



Những bệnh nhân suy thận, có thể sử dụng amlodipine với liều thông thường. Không có mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ amlodipine huyết tương và mức độ suy thận. Amlodipine không thể thẩm tách được.

Cảnh báo tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng lisinopril/amlodipine không được khuyến cáo trong ba tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng lisinopril và amlodipine ở phụ nữ mang thai từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát thích hợp. Tuy nhiên, việc sử dụng cả hai hoạt chất trong thời kỳ mang thai không được khuyến cáo hoặc chống chỉ định (để biết chi tiết cụ thể về từng hoạt chất, xin xem bên dưới).

Khi xác nhận có thai, nên ngừng ngay việc điều trị bằng lisinopril/amlodipine. Nếu cần thiết, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế phù hợp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Không nên bắt đầu điều trị bằng lisinopril/amlodipine trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng lisinopril/amlodipine là cần thiết, những bệnh nhân có dự định mang thai cần được đổi sang thuốc trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ.

Liên quan đến lisinopril

Thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) và chống chỉ định sử dụng trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ (xem phần *Chống chỉ định; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bảng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây dị tật thai nhi sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ chưa đưa ra được kết luận cuối cùng; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng thuốc làm tăng nhẹ nguy cơ trong giai đoạn này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, những bệnh nhân có dự định mang thai cần được chuyển sang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi đã được chẩn đoán có thai, cần ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển ngay và nếu cần, nên bắt đầu sử dụng phác đồ thay thế.

Sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây độc tính đối với 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 máu). Trong trường hợp có phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển từ giai đoạn ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo thực hiện siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế men chuyển nên



được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp (xem phần *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Liên quan đến amlodipine

Tính an toàn của amlodipine trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Các nghiên cứu trên động vật đã ghi nhận được các độc tính trên sinh sản ở liều cao (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Việc sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai chỉ được khuyến cáo khi không có biện pháp thay thế nào khác an toàn hơn và khi tình trạng bệnh mang lại nguy cơ cao hơn cho người mẹ và thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin liên quan đến việc sử dụng lisinopril trong thời kỳ cho con bú.

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Theo ước tính, liều hấp thụ của trẻ sơ sinh nằm trong khoảng từ phần vị 3 – 7% liều dùng cho mẹ, nhưng không quá 15%. Ảnh hưởng của amlodipine trên trẻ sơ sinh chưa được biết rõ.

Không nên sử dụng lisinopril/amlodipine trong thời kỳ cho con bú và nên ưu tiên các phương pháp điều trị thay thế có tính an toàn hơn, nhất là trong giai đoạn cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non có bú mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản

Hiện chưa có kinh nghiệm về tác động của lisinopril và amlodipine lên khả năng sinh sản được rút ra từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát thích hợp.

Liên quan đến amlodipine

Những thay đổi sinh hóa có thể hồi phục ở đầu tình trùng trên một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci đã được ghi nhận. Các dữ liệu lâm sàng hiện có về ảnh hưởng của amlodipine lên khả năng sinh sản còn hạn chế. Trong một nghiên cứu được tiến hành trên chuột cống, đã tìm thấy các tác dụng không mong muốn liên quan đến khả năng sinh sản của chuột đực (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

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

Liên quan đến lisinopril

Khi lái xe hoặc vận hành máy, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xuất hiện các triệu chứng chóng mặt hoặc mệt mỏi.

Liên quan đến amlodipine

Amlodipine có thể ảnh hưởng mức độ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ở những bệnh nhân bị chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, khả năng phản ứng có thể giảm. Cần thận trọng, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị.

Dựa trên những thông tin trên, lisinopril/amlodipine có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (đặc biệt là ở giai đoạn đầu điều trị).



9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác thuốc liên quan đến lisinopril

Thuốc điều trị tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của lisinopril có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (như glyceryl trinitrate và các nitrate khác hoặc các thuốc giãn mạch khác).

Các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng cách sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có nhiều khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi chỉ sử dụng một thuốc tác động lên hệ RAAS (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học*).

Các thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan vì làm tăng nguy cơ phù mạch (xem phần *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) hoặc thuốc ức chế men endopeptidase trung tính (NEP) (như racecadotril) hoặc thuốc hoạt hóa plasminogen mô hoặc vidagliptin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thuốc lợi tiểu

Khi thêm thuốc lợi tiểu vào liệu pháp điều trị cho bệnh nhân đang dùng lisinopril thì thường làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp. Các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và đặc biệt là những người mới được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đôi khi có thể gặp hạ huyết áp quá mức khi thêm lisinopril. Có thể hạn chế nguy cơ hạ huyết áp có triệu chứng với lisinopril bằng cách ngừng dùng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với lisinopril (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Cách dùng, liều dùng*).

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali

Mặc dù kali huyết thanh thường duy trì trong giới hạn bình thường nhưng tình trạng tăng kali máu có thể xảy ra trên một số bệnh nhân điều trị bằng lisinopril. Thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Cần theo dõi nồng độ kali một cách thích hợp. Cũng cần thận trọng khi dùng đồng thời lisinopril với các thuốc làm tăng kali huyết thanh khác, như trimethoprim và co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) vì các thuốc này được biết là có tác dụng lợi tiểu giữ kali như amiloride. Do đó, không nên kết hợp lisinopril với các thuốc trên. Nếu việc sử dụng đồng thời được chỉ định, cần thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Nếu sử dụng đồng thời lisinopril với một thuốc lợi tiểu thải kali, tình trạng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu có thể được cải thiện.



Ciclosporin:

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

Heparin:

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

Lithium:

Đã ghi nhận tình trạng tăng nồng độ huyết thanh có hồi phục và độc tính của lithium khi sử dụng đồng thời lithium với các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium và tăng thêm độc tính vốn có của lithium với thuốc ức chế men chuyển.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời lisinopril và lithium, nhưng nếu phối hợp hai thuốc này được chứng minh là cần thiết, cần phải giám sát chặt chẽ nồng độ lithium huyết thanh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm acid acetyl salicylic với liều ≥ 3 g/ngày:

Khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với NSAID (như acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), hiệu quả điều trị tăng huyết áp có thể giảm. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên những bệnh nhân đã suy giảm chức năng thận trước đó. Những biến cố này thường có khả năng phục hồi. Cần thận trọng trong việc sử dụng phối hợp này, đặc biệt trên những bệnh nhân cao tuổi. Các bệnh nhân cần được theo dõi chức năng thận và bù nước một cách thích hợp khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị.

Thuốc có chứa vàng

Phản ứng kiểu nitritotid (các triệu chứng liên quan đến giãn mạch, bao gồm đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt và hạ huyết áp, có thể rất nghiêm trọng) sau khi tiêm thuốc có chứa vàng (như natri aurothiomalat) thường gặp hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển.

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

Sử dụng đồng thời một số 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thuốc cường giao cảm

Các thuốc cường giao cảm có thể làm giảm hiệu quả điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc điều trị đái tháo đường

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường



huyết dẫn đến tăng nguy cơ hạ đường huyết. Tình trạng này thường gặp hơn trong những tuần đầu sử dụng phác đồ phối hợp và trên bệnh nhân suy thận.

Acid acetyl salicylic, thuốc tiêu sợi huyết, thuốc chẹn beta, các nitrate

Lisinopril có thể được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (với liều thường dùng trong điều trị các bệnh tim mạch), thuốc tiêu sợi huyết, thuốc chẹn beta và/hoặc các nitrate.

Tương tác thuốc liên quan đến amlodipine

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipine

Thuốc ức chế CYP3A4

Sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (thuốc ức chế protease, thuốc chống nấm azole, thuốc kháng sinh nhóm macrolide như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ amlodipine, dẫn đến tăng nguy cơ hạ huyết áp. Những thay đổi được động học này có thể có ý nghĩa lâm sàng nhiều hơn ở đối tượng người cao tuổi. Cần theo dõi lâm sàng trên bệnh nhân và có thể cần phải điều chỉnh liều.

Clarithromycin là thuốc ức chế CYP3A4. Có sự gia tăng nguy cơ hạ huyết áp ở những bệnh nhân dùng amlodipine chung với clarithromycin. Khuyến cáo theo dõi bệnh nhân khi dùng amlodipine đồng thời với clarithromycin.

Thuốc cảm ứng CYP3A4

Việc sử dụng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đã biết có thể làm thay đổi nồng độ amlodipine trong huyết tương. Do đó, cần theo dõi huyết áp và cân nhắc điều chỉnh liều cả trong và sau khi sử dụng đồng thời, đặc biệt với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]).

Không nên dùng amlodipine cùng với bưởi hoặc nước ép bưởi vì có thể làm tăng sinh khả dụng ở một số bệnh nhân dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

Dantrolen (dạng dịch truyền)

Trên động vật, rung thất và trụy tim mạch dẫn đến tử vong do tăng kali máu sau khi sử dụng đồng thời verapamil và dantrolen truyền tĩnh mạch đã được ghi nhận. Do nguy cơ tăng kali máu, tránh sử dụng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipine trên bệnh nhân dễ bị tăng thân nhiệt ác tính và đang trong quá trình kiểm soát tăng thân nhiệt ác tính.

Ảnh hưởng của amlodipine lên các thuốc khác

Tác dụng hạ huyết áp của amlodipine làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Tacrolimus

Việc phối hợp với amlodipine có nguy cơ làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu, tuy nhiên cơ chế được động học của tương tác này chưa được hiểu rõ. Để tránh ngộ độc tacrolimus, khi sử dụng phối hợp amlodipine trên bệnh nhân đang điều trị bằng tacrolimus, cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.



Thuốc ức chế mTOR (mục tiêu cơ học của rapamycin)

Các thuốc ức chế mTOR, chẳng hạn như sirolimus, temsirolimus và everolimus là cơ chất của CYP3A. Amlodipine là một thuốc ức chế yếu CYP3A. Khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR, amlodipine có thể tăng phơi nhiễm của các thuốc ức chế mTOR.

Ciclosporin

Hiện chưa có nghiên cứu nào được tiến hành liên quan đến tương tác thuốc giữa ciclosporin và amlodipine trên người tình nguyện khỏe mạnh hoặc trên các nhóm bệnh nhân khác, ngoại trừ bệnh nhân ghép thận có nồng độ đáy của ciclosporin tăng với khoảng dao động lớn (trung bình từ 0% - 40%). Cần cân nhắc theo dõi nồng độ ciclosporin trên bệnh nhân ghép thận có sử dụng amlodipine và nên giảm liều ciclosporin khi cần thiết.

Simvastatin

Việc sử dụng đồng thời nhiều liều 10 mg amlodipine và 80 mg simvastatin làm tăng phơi nhiễm simvastatin lên đến 77% so với khi dùng simvastatin đơn độc. Do đó, liều simvastatin trên bệnh nhân đang sử dụng amlodipine nên được giới hạn ở mức 20 mg/ngày.

Trong các nghiên cứu về tương tác lâm sàng, amlodipine không ảnh hưởng đến dược động học của atorvastatin, digoxin hoặc warfarin.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát (n=195), tỷ lệ tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân dùng đồng thời cả hai hoạt chất không cao hơn so với những bệnh nhân chỉ dùng một hoạt chất (đơn trị liệu). Các tác dụng không mong muốn tương tự với các tác dụng đã được báo cáo của amlodipine và/ hoặc lisinopril. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua, hiếm khi phải ngừng thuốc. Thường gặp nhất là đau đầu (8%), ho (5%), chóng mặt (3%).

Tần suất được quy ước 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 ($< 1/10.000$) và chưa xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi loại tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng lisinopril và amlodipine đơn độc:

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn với lisinopril	Tác dụng không mong muốn với amlodipine
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm nồng độ haemoglobin, giảm trị số haematocrit	



	Rất hiếm gặp	Suy tủy xương, mất bạch cầu hạt (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>), giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, thiếu máu, bệnh hạch bạch huyết	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	Rất hiếm gặp	Các bệnh tự miễn	Phản ứng dị ứng
	Chưa xác định	Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ	
<i>Rối loạn nội tiết</i>	Hiếm gặp	Hội chứng bài tiết bất thường hormone chống bài niệu (SIADH)	
<i>Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>	Rất hiếm gặp	Hạ đường huyết	Tăng đường huyết
<i>Rối loạn tâm thần</i>	Ít gặp	Thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, ảo giác	Mất ngủ, thay đổi tâm trạng (bao gồm cả lo lắng), trầm cảm
	Hiếm gặp	Rối loạn tâm thần	Lú lẫn
	Chưa xác định	Trầm cảm	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Thường gặp	Choáng váng, đau đầu	Ngủ gà, choáng váng, đau đầu (đặc biệt khi bắt đầu điều trị)
	Ít gặp	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác	Ngất, run rẩy, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, dị cảm
	Hiếm gặp	Hội chứng parosima (rối loạn khứu giác)	
	Rất hiếm gặp		Tăng trương lực cơ, bệnh thần kinh ngoại biên
	Chưa xác định	Ngất	Rối loạn ngoại tháp
<i>Rối loạn trên mắt</i>	Thường gặp		Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi)
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>	Ít gặp		Ủ tai
<i>Rối loạn tim</i>	Thường gặp		Đánh trống ngực
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim có thể xuất hiện thứ phát sau hạ huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng</i>)	Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung nhĩ)



		thuốc), nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	
	Rất hiếm gặp		Nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Hiệu ứng tư thế (bao gồm hạ huyết áp)	Mặt đỏ bừng
	Ít gặp	Tai biến mạch máu não có thể xuất hiện thứ phát sau hạ huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>), hiện tượng Raynaud	Hạ huyết áp
	Rất hiếm gặp		Viêm mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Ho	Khó thở
	Ít gặp	Viêm mũi	Ho, viêm mũi
	Rất hiếm gặp	Có thắt phế quản, viêm phế nang dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm xoang	
Rối loạn tiêu hoá	Thường gặp	Tiêu chảy, nôn mửa	Đau bụng, buồn nôn, khó tiêu, thay đổi thói quen đại tiện (tiêu chảy và táo bón)
	Ít gặp	Đau bụng, buồn nôn, rối loạn tiêu hoá	Nôn mửa, khô miệng
	Hiếm gặp	Khô miệng	
	Rất hiếm gặp	Viêm tụy, phù mạch đường ruột	Viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản lợi
Rối loạn gan mật	Rất hiếm	Viêm gan thể tổn thương tế bào gan hoặc tắc mật, vàng da, suy gan (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>)	Viêm gan, vàng da, tăng men gan**
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, ngứa	Rụng tóc, phát ban, ngoại ban, ban xuất huyết, thay đổi màu da, tăng tiết mồ hôi, ngứa, nổi mề đay
	Hiếm gặp	Vảy nến, mề đay, rụng tóc, quá mẫn/ phù thần kinh: phù mạch thần kinh ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản (xem phần <i>Cảnh</i>	



		<i>bảo và thận trọng khi dùng thuốc)</i>	
	Rất hiếm gặp	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban đa dạng, bệnh bong nước (Pemphigus), tăng tiết mồ hôi, bệnh giả lympho da*	Hồng ban đa dạng, phù mạch, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, nhạy cảm với ánh sáng
	Chưa xác định		Hoại tử thượng bì nhiễm độc
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Thường gặp		Sưng mắt cá chân, chuột rút cơ
	Ít gặp		Đau khớp, đau cơ, đau lưng
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	Thường gặp	Rối loạn chức năng thận	
	Ít gặp		Khó đi tiểu, tiểu đêm, tăng tần suất đi tiểu
	Hiếm gặp	Suy thận cấp, ure huyết	
	Rất hiếm gặp	Thiếu niệu/ vô niệu	
<i>Rối loạn trên vú và hệ sinh sản</i>	Ít gặp	Bất lực	Bất lực, vú to ở nam giới
	Hiếm gặp	Vú to ở nam giới	
<i>Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc</i>	Rất thường gặp		Phù nề
	Thường gặp		Mệt mỏi, suy nhược
	Ít gặp	Mệt mỏi, suy nhược	Đau ngực, cảm giác đau, khó chịu
<i>Thông số trong xét nghiệm</i>	Ít gặp	Tăng urê máu, tăng creatinine huyết thanh, tăng kali máu, tăng men gan	Tăng cân hoặc giảm cân
	Hiếm gặp	Tăng bilirubin, hạ natri máu	

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

** : Hầu hết liên quan tới ứ mật.

Dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy lisinopril thường có khả năng dung nạp tốt trên ở trẻ em bị tăng huyết áp và dữ liệu an toàn của lisinopril trên nhóm bệnh nhân này tương tự như ở người lớn.



Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện không có sẵn dữ liệu liên quan đến quá liều trên người đối với phối hợp lisinopril/amlodipine.

Liên quan đến quá liều lisinopril

Dữ liệu về quá liều trên người còn hạn chế. 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, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho.

Điều trị khuyến cáo trong trường hợp quá liều là truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Nếu xảy ra hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân ở tư thế sốc. Nếu có thể, cân nhắc điều trị với angiotensin II và/hoặc truyền tĩnh mạch catecholamine. Nếu bệnh nhân mới uống thuốc, có thể dùng các biện pháp để loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa (như gây nôn, rửa dạ dày, dùng chất hấp phụ và natri sulfat). Có thể loại lisinopril khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Điều trị bằng máy tạo nhịp được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Cần thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ chất điện giải và creatinine huyết thanh.

Liên quan đến quá liều amlodipine

Ở người, kinh nghiệm về việc quá liều do cố ý còn hạn chế.

Triệu chứng

Các dữ liệu hiện có cho thấy quá liều có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và gây nhịp tim nhanh phản xạ. Đã có ghi nhận về tình trạng hạ huyết áp toàn thân đáng kể và kéo dài dẫn đến sốc, bao gồm sốc gây tử vong.

Phù phổi không do bệnh tim hiếm khi được ghi nhận do quá liều amlodipine, thường có biểu hiện khởi phát muộn (24 – 48 giờ sau khi uống) và cần hỗ trợ thở máy. Yếu tố thúc đẩy có thể đến từ các biện pháp hồi sức sớm (bao gồm quá tải dịch) nhằm duy trì tưới máu và cung lượng tim.

Xử trí

Tình trạng hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipine cần được hỗ trợ tim mạch tích cực, bao gồm theo dõi thường xuyên chức năng tuần hoàn và hô hấp, kê cao chân và chú ý thể tích dịch tuần hoàn và thể tích nước tiểu.

Nếu không có chống chỉ định, thuốc co mạch có thể giúp hồi phục trương lực mạch máu và huyết áp. Calci gluconate tiêm tĩnh mạch có thể giúp làm đảo ngược tác dụng chẹn kênh calci của amlodipine.

Rửa dạ dày có thể hữu ích trong một số trường hợp. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng than hoạt trong vòng 2 giờ sau khi dùng amlodipine liều 10 mg đã cho thấy sự giảm mức độ hấp thu amlodipine. Vì amlodipine gắn kết mạnh với protein huyết tương nên thẩm tách máu dường như không mang lại lợi ích.



Quá liều liên quan đến phối hợp lisinopril/amlodipine

Có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức kèm theo hạ huyết áp rõ rệt, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho. Cần điều trị triệu chứng (đặt người bệnh nằm ngửa, theo dõi và hỗ trợ chức năng tim, hô hấp, huyết áp, cân bằng dịch/điện giải cũng như nồng độ creatinine). Nếu xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng, phải kê cao chân và khi truyền dịch qua đường tĩnh mạch không đem lại hiệu quả như mong muốn, có thể điều trị hỗ trợ bằng cách sử dụng thuốc vận mạch ngoại vi, trừ khi có chống chỉ định. Có thể cân nhắc truyền angiotensin II. Tiêm tĩnh mạch calci gluconate có thể có ích trong việc đảo ngược tác dụng chẹn kênh calci.

Có thể loại lisinopril ra khỏi hệ tuần hoàn bằng phương pháp thẩm tách máu. Nên tránh sử dụng màng polyacrylonitrile thông lượng cao trong quá trình lọc máu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn kênh calci, lisinopril và amlodipine

Mã ATC: C09BB03

Amlosali được phối hợp với liều cố định từ hai hoạt chất là lisinopril và amlodipine.

Lisinopril

Cơ chế tác dụng:

Lisinopril là chất ức chế peptidyl dipeptidase. Lisinopril ức chế men chuyển angiotensin (ACE) là enzyme xúc tác cho phản ứng chuyển angiotensin I thành một peptide gây co mạch là angiotensin II. Angiotensin II cũng kích thích tiết aldosteron từ vỏ thượng thận. Sự ức chế men chuyển angiotensin dẫn đến giảm nồng độ angiotensin II, dẫn đến giảm hoạt động vận mạch và giảm tiết aldosteron. Sự giảm tiết aldosteron sau đó có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh.

Đặc tính dược lực học:

Trong khi cơ chế làm giảm huyết áp của lisinopril chủ yếu là ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, tuy nhiên lisinopril có tác dụng hạ huyết áp ngay trên cả những bệnh nhân tăng huyết áp có hoạt tính renin thấp. Men chuyển angiotensin tương tự như kininase II, là enzyme làm thoái biến bradykinin - một peptide có tác dụng gây giãn mạch. Việc tăng nồng độ bradykinin có vai trò như thế nào trong tác dụng điều trị của lisinopril vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Tác động của lisinopril đến bệnh suất và tử suất trong bệnh suy tim đã được nghiên cứu thông qua việc so sánh liều cao (32,5 mg hoặc 35 mg một lần mỗi ngày) với liều thấp (2,5 mg hoặc 5 mg một lần mỗi ngày). Trong một nghiên cứu trên 3164 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình là 46 tháng (tính trên các bệnh nhân còn sống), lisinopril liều cao làm giảm 12% nguy cơ của tiêu chí kết hợp gồm tử vong do mọi nguyên nhân và nhập viện do mọi nguyên nhân ($p=0,002$), và làm giảm 8% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và nhập viện do tim mạch ($p=0,036$) so với liều thấp. Cũng đã ghi nhận sự giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân (8%; $p=0,128$) và tử vong do nguyên nhân tim mạch (10%; $p=0,073$). Trong một phân tích hậu kiểm, số bệnh nhân nhập viện vì suy tim đã giảm 24% ($p=0,002$) ở nhóm bệnh nhân dùng liều cao so



Với nhóm bệnh nhân dùng liều thấp. Các lợi ích về mặt triệu chứng giữa các bệnh nhân sử dụng lisinopril liều cao là tương tự so với liều thấp.

Các kết quả nghiên cứu cho thấy dữ liệu biến cố bất lợi tổng thể trên các bệnh nhân sử dụng lisinopril liều cao so với liều thấp là tương tự nhau cả về bản chất và số lượng. Các biến cố có thể dự đoán từ tác dụng ức chế men chuyển như hạ huyết áp hoặc thay đổi chức năng thận có thể kiểm soát được và hiếm khi dẫn đến ngừng điều trị. Họ ít xuất hiện hơn trên các bệnh nhân sử dụng liều cao lisinopril so với các bệnh nhân sử dụng liều thấp.

Thử nghiệm GISSI-3 sử dụng thiết kế giai thừa 2x2 để so sánh tác dụng của lisinopril và glyceryl trinitrate đơn độc hoặc phối hợp trong 6 tuần so với nhóm đối chứng trên 19.394 bệnh nhân là những người đã được điều trị trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, lisinopril đã làm giảm 11% nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê ($2p=0,03$) so với nhóm đối chứng. Mức giảm nguy cơ so với glyceryl trinitrate không đáng kể nhưng sử dụng phối hợp lisinopril và glyceryl trinitrate làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong ở mức 17% so với nhóm chứng ($2p=0,02$). Ở phân nhóm bệnh nhân cao tuổi (trên 70 tuổi) và bệnh nhân nữ, được xác định trước là những bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao, đã ghi nhận lợi ích đáng kể trên tiêu chí kết hợp gồm tỉ lệ tử vong và chức năng tim. Tiêu chí kết hợp trên tất cả các bệnh nhân, cũng như trên các phân nhóm có nguy cơ cao tại thời điểm 6 tháng, cũng đã cho thấy lợi ích đáng kể đối với những người được điều trị với lisinopril hoặc lisinopril phối hợp glyceryl trinitrate trong 6 tuần, điều này cho thấy tác dụng dự phòng của lisinopril. Tương tự như khi điều trị với các thuốc giãn mạch, sử dụng lisinopril có liên quan đến tăng tỷ lệ hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận, nhưng không làm tăng tỷ lệ tử vong.

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh lisinopril với một thuốc chẹn kênh calci trên 335 bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường type 2 mới khởi phát bệnh thận đặc trưng bởi microalbumin niệu, dùng lisinopril liều 10 mg đến 20 mg một lần mỗi ngày trong 12 tháng, đã làm giảm 13/10 mmHg huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương và tỷ lệ bài tiết albumin trong nước tiểu giảm khoảng 40%. Khi so sánh thuốc chẹn kênh calci với lisinopril, thuốc chẹn kênh calci cũng thể hiện tác dụng hạ huyết áp tương đương, những người được điều trị với lisinopril đã cho thấy tỷ lệ bài tiết albumin trong nước tiểu giảm đáng kể, điều này đã cung cấp bằng chứng cho thấy ngoài tác dụng hạ huyết áp, hoạt tính ức chế men chuyển angiotensin của lisinopril đã làm giảm albumin niệu vì lượng bằng cách tác động trực tiếp trên mô thận.

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

Các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin

Việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II đã được nghiên cứu trong 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].

Thử nghiệm ONTARGET được thực hiện trên những bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não hoặc đái tháo đường type 2 có liên quan đến tổn thương các cơ quan. VA NEPHRON-D là thử nghiệm được tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường type 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 kết cục trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong nhưng làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Dựa trên các 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 ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Mục tiêu của thử nghiệm ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là 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 type 2 và bệnh thận mạn, hoặc bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc cả hai. Thử nghiệm đã kết thúc sớm vì sự gia tăng nguy cơ của các tác dụng không mong muốn. Số ca tử vong do tim mạch và đột quỵ ở nhóm dùng aliskiren cao hơn về mặt số lượng so với nhóm dùng giả dược, đồng thời các tác dụng không mong muốn đáng chú ý và các biến cố bất lợi nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) cũng được báo cáo với tần suất thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 115 bệnh nhi bị tăng huyết áp, từ 6 – 16 tuổi, những trẻ có cân nặng dưới 50 kg được dùng lisinopril liều 0,625 mg; 2,5 mg hoặc 20 mg một lần mỗi ngày, những trẻ có cân nặng từ 50 kg trở lên được dùng lisinopril liều 1,25 mg; 5 mg hoặc 40 mg một lần mỗi ngày. Vào cuối tuần thứ 2, lisinopril liều một lần mỗi ngày đã làm giảm huyết áp đáng phụ thuộc liều dùng với hiệu quả điều trị tăng huyết áp được ghi nhận ổn định ở các mức liều lớn hơn 1,25 mg.

Tác dụng này đã được xác nhận trong pha ngừng thuốc khi huyết áp tâm trương ở nhóm bệnh nhi được phân chia ngẫu nhiên sang nhóm dùng giả dược đã tăng khoảng 9 mmHg so với nhóm bệnh nhi được duy trì lisinopril liều trung bình hoặc cao. Tác dụng điều trị tăng huyết áp phụ thuộc liều của lisinopril được thể hiện nhất quán ở một số phân nhóm nhân khẩu học: tuổi, giai đoạn Tanner, giới tính và chủng tộc.

Amlodipine

Amlodipine là chất ức chế dòng ion calci thuộc nhóm dihydropyridine (chất đối kháng ion calci hay chất chẹn kênh calci chậm) và ức chế dòng ion calci qua màng tế bào vào cơ trơn mạch máu và cơ tim.

Cơ chế chống tăng huyết áp của amlodipine là do tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch máu.

Tác dụng làm giảm đau thắt ngực của amlodipine chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng amlodipine làm giảm tổng tải lượng thiếu máu cục bộ thông qua hai cơ chế sau:

- Amlodipine làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm tổng sức cản ngoại biên (hậu gánh) mà tim phải hoạt động chống lại. Vì nhịp tim không bị tác động, sự giảm tải cho tim làm giảm tiêu thụ năng lượng và nhu cầu oxy cơ tim.
- Cơ chế tác động của amlodipine có thể bao gồm sự gây giãn các động mạch vành chính và các tiểu động mạch vành ở cả tổn thương vùng lành và thiếu máu cục bộ. Sự giãn mạch này làm tăng



cung cấp oxy cho cơ tim trong trường hợp co thắt động mạch vành (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal hoặc biến thể).

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, liều amlodipine 1 lần/ngày giúp làm giảm huyết áp đáng kể về mặt lâm sàng ở cả tư thế đứng và tư thế nằm trong suốt 24 giờ. Do tác dụng hạ huyết áp khởi phát chậm nên tình trạng hạ huyết áp cấp tính không phải là đặc điểm của việc sử dụng amlodipine.

Trên bệnh nhân đau thắt ngực, liều amlodipine 1 lần/ngày làm tăng tổng thời gian gắng sức và thời gian giữa các cơn đau thắt ngực cũng như thời gian để ST chênh xuống 1 mm, giảm tần suất các cơn đau thắt ngực cũng như nhu cầu sử dụng viên nitroglycerin.

Amlodipine không liên quan đến bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trên chuyển hóa hoặc sự thay đổi nồng độ lipid trong huyết tương và thích hợp để sử dụng trên bệnh nhân hen phế quản, đái tháo đường và bệnh gout.

Suy tim

Các nghiên cứu về huyết động và các thử nghiệm lâm sàng gắng sức có đối chứng trên bệnh nhân suy tim độ II-IV (theo thang phân loại NYHA) đã chỉ ra rằng amlodipine không làm xấu đi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân dựa trên khả năng gắng sức, phân suất tống máu thất trái và các triệu chứng lâm sàng.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược (PRAISE) được thực hiện trên bệnh nhân suy tim độ III-IV (theo thang phân loại NYHA) đang sử dụng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển đã cho thấy việc sử dụng thêm amlodipine không làm tăng nguy cơ tử vong hoặc kết hợp giữa tử suất và bệnh suất suy tim.

Trong một thử nghiệm theo dõi dài hạn có đối chứng giả dược với amlodipine (PRAISE-2) được thực hiện trên bệnh nhân suy tim độ III-IV theo NYHA, không có triệu chứng lâm sàng hoặc báo cáo chẩn đoán về bệnh tim thiếu máu cục bộ, amlodipine cùng với một liều cố định thuốc ức chế men chuyển, glycosid tim và thuốc lợi tiểu cho thấy không có bất kỳ ảnh hưởng nào lên tổng tỷ lệ tử vong do tim mạch. Cũng trên quần thể bệnh nhân này, amlodipine có liên quan đến sự gia tăng các báo cáo về biến cố phù phổi.

Nghiên cứu về điều trị hạ huyết áp và hạ lipid để phòng ngừa cơn đau tim (ALLHAT)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, tỷ lệ mắc bệnh – tử vong có tên gọi Nghiên cứu về điều trị hạ huyết áp và hạ lipid để phòng ngừa cơn đau tim (ALLHAT) đã được tiến hành nhằm so sánh giữa các phác đồ điều trị mới: amlodipine 2,5 – 10 mg/ngày (thuốc chặn kênh calci) hoặc lisinopril 10 – 40 mg/ngày (thuốc ức chế men chuyển) là liệu pháp đầu tay so với thuốc lợi tiểu thiazide, chlorthalidone 12,5 – 25 mg/ngày trong trường hợp tăng huyết áp mức độ nhẹ đến trung bình.

Tổng cộng có 33.357 bệnh nhân tăng huyết áp từ 55 tuổi trở lên được lựa chọn ngẫu nhiên và được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình là 4,9 năm. Bệnh nhân có thêm ít nhất một yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch vành (CHD), bao gồm: nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ trước đó (> 6 tháng trước khi tham gia) hoặc có bằng chứng về bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch khác (51,5%), đái tháo đường týp 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), phì đại thất trái được chẩn đoán bằng điện tâm đồ hoặc siêu âm tim (20,9%), đang hút thuốc lá (21,9%).



Tiêu chí đánh giá chính là sự kết hợp của bệnh mạch vành gây tử vong hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu khi so sánh giữa phác đồ sử dụng amlodipine và phác đồ sử dụng chlorthalidone: RR 0,98; khoảng tin cậy 95%: 0,90 – 1,07; $p = 0,65$. Với các tiêu chí đánh giá phụ của nghiên cứu, tỷ lệ mắc suy tim (bao gồm trong tiêu chí tim mạch tổng hợp) cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng amlodipine so với nhóm sử dụng chlorthalidone (10,2% so với 7,7%; RR 1,38; khoảng tin cậy 95%: 1,25 – 1,52; $p < 0,001$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân khi so sánh giữa phác đồ sử dụng amlodipine và phác đồ sử dụng chlorthalidone: RR 0,96; khoảng tin cậy 95%: 0,89 – 1,02; $p = 0,20$.

Trẻ em (từ 6 tuổi trở lên)

Trong một nghiên cứu tiến hành trên 268 trẻ trong độ tuổi 6 – 17 chủ yếu là tăng huyết áp thứ phát khi so sánh hiệu quả của liều 2,5 mg và liều 5,0 mg amlodipine với giả được đã cho thấy cả hai liều dùng đều cho tác dụng hạ huyết áp tâm thu đáng kể so với giả được. Sự khác biệt giữa hai liều không có ý nghĩa thống kê.

Ảnh hưởng dài hạn của amlodipine lên sự tăng trưởng, giai đoạn dậy thì và sự phát triển nổi chung của trẻ em chưa được nghiên cứu.

Hiệu quả dài hạn của amlodipine trong điều trị ở trẻ em nhằm làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch khi trưởng thành chưa được thiết lập.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lisinopril

Lisinopril là thuốc ức chế men chuyển dùng đường uống không chứa nhóm sulphydryl.

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của lisinopril đạt được trong khoảng 7 giờ, thời gian cần để thuốc đạt được nồng độ đỉnh có xu hướng kéo dài hơn một chút trên các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Dựa trên dữ liệu nước tiểu thu hồi, mức độ hấp thu lisinopril trung bình là khoảng 25% với dao động tùy cá thể khoảng 6 – 60% trong khoảng liều nghiên cứu (5 – 80 mg). Sinh khả dụng tuyệt đối giảm khoảng 16% trên các bệnh nhân suy tim. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu lisinopril.

Phân bố

Lisinopril hầu như không gắn kết với protein huyết thanh mà gắn với men chuyển angiotensin trong tuần hoàn. Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy lisinopril qua hàng rào máu não kém.

Thải trừ

Lisinopril không bị chuyển hóa và được bài tiết hoàn toàn dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Khi dùng đa liều, lisinopril có thời gian bán thải hiệu dụng tích lũy là 12,6 giờ. Độ thanh thải của lisinopril trên người khỏe mạnh là khoảng 50 ml/phút. Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm dần cho thấy thuốc có pha thải trừ cuối kéo dài, không góp phần gây tích lũy thuốc. Pha thải trừ cuối có thể thể hiện sự liên kết bão hòa với men chuyển angiotensin và không tỷ lệ với liều dùng.



Đặc tính dược động học trên một số nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Suy giảm chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan dẫn đến giảm hấp thu lisinopril (khoảng 30% được xác định dựa trên dữ liệu thải trừ thu được từ đường tiết niệu) nhưng lại tăng nồng độ (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do độ thanh thải giảm.

Bệnh nhân suy thận

Suy giảm chức năng thận làm giảm sự thanh thải lisinopril do thuốc được thải trừ qua thận, tuy nhiên, mức giảm chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút. Trên bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 30 – 80 ml/phút), AUC trung bình chỉ tăng khoảng 13%, trong khi AUC trung bình ở bệnh nhân suy thận nặng tăng 4, 5 lần (độ thanh thải creatinine khoảng 5 – 30 ml/phút). Có thể loại lisinopril bằng cách thẩm tách máu. Trong 4 giờ thẩm tách, nồng độ lisinopril huyết tương giảm trung bình khoảng 60% với độ thanh thải thẩm tách khoảng 40 – 55 ml/phút.

Bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân suy tim có mức độ phơi nhiễm với lisinopril cao hơn so với người khỏe mạnh (AUC trung bình tăng 125%), tuy nhiên dựa trên dữ liệu thải trừ thu được qua đường tiết niệu, sự hấp thu lisinopril giảm khoảng 16% so với người khỏe mạnh.

Trẻ em

Đặc tính dược động học của lisinopril đã được nghiên cứu ở 29 bệnh nhi tăng huyết áp, từ 6 đến 16 tuổi, có GFR trên 30 ml/phút/1,73 m². Sau khi dùng liều 0,1 đến 0,2 mg/kg, nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định của lisinopril đạt được trong vòng 6 giờ và mức độ hấp thu tính theo lượng thuốc thải trừ qua đường tiết niệu là khoảng 28%. Những giá trị này tương tự như những giá trị thu được trước đó ở người trưởng thành. Giá trị AUC và C_{max} ở trẻ em trong nghiên cứu này phù hợp với giá trị ghi nhận được trên người trưởng thành.

Người cao tuổi

Các bệnh nhân cao tuổi có nồng độ thuốc trong máu cao hơn và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc theo thời gian lớn hơn (tăng khoảng 60%) so với các bệnh nhân trẻ tuổi.

Amlodipine

Hấp thu, phân bố và liên kết với protein huyết tương

Sau khi uống, amlodipine được hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 6 – 12 giờ dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối là từ 64 đến 80%. Thể tích phân bố khoảng 21 lít/kg. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 97,5% amlodipine lưu thông gắn với protein huyết tương.

Sinh khả dụng của amlodipine không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Sinh chuyển hoá và thải trừ

Thời gian bán huỷ trong huyết tương là khoảng 35 – 50 giờ, tương ứng với liều dùng 1 lần/ngày. Amlodipine chuyển hóa mạnh qua gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính; với 10% chất ban đầu và 60% chất chuyển hóa được bài tiết vào nước tiểu.



Độc tính được động học trên một số nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng amlodipine trên bệnh nhân suy gan còn rất hạn chế. Độ thanh thải amlodipine trên bệnh nhân suy gan giảm dẫn đến thời gian bán thải tăng và AUC tăng khoảng 40 – 60%.

Người cao tuổi

Thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine là tương tự giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Trên bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải amlodipine có xu hướng giảm dẫn đến tăng AUC và tăng thời gian bán thải. Sự gia tăng AUC và thời gian bán thải trên bệnh nhân suy tim sung huyết cũng đúng như dự đoán đối với nhóm tuổi được nghiên cứu.

Trẻ em

Một nghiên cứu được động học được tiến hành trên 74 trẻ tăng huyết áp từ 12 tháng đến 17 tuổi (với 34 trẻ từ 6 – 12 tuổi và 28 trẻ từ 13 – 17 tuổi) sử dụng amlodipine trong khoảng liều 1,25 – 20 mg dùng 1 lần hoặc 2 lần/ngày. Ở trẻ em từ 6 – 12 tuổi và thanh thiếu niên từ 13 – 17 tuổi, độ thanh thải điển hình khi dùng thuốc đường uống (CL/F) tương ứng là 22,5 và 27,4 lít/giờ ở nam và 16,4 và 21,3 lít/giờ đối với nữ. Sự khác biệt lớn về phơi nhiễm thuốc giữa các cá thể đã được ghi nhận. Dữ liệu được báo cáo ở trẻ em dưới 6 tuổi còn hạn chế.

Phối hợp với liều cố định

Không có tương tác được động học nào được mô tả giữa các hoạt chất trong phối hợp lisinopril/amlodipine. Những thông số được động học (như AUC, C_{max} , t_{max} , thời gian bán hủy) không khác biệt so với những thông số của từng thành phần riêng biệt.

Sự hấp thu của lisinopril/amlodipine qua đường tiêu hoá không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu tiền lâm sàng chưa được thực hiện với phối hợp giữa lisinopril và amlodipine.

Lisinopril

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào của lisinopril đối với cơ thể người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý tổng quát, độc tính khi dùng liều lặp lại, độc tính trên gen và khả năng gây ung thư.

Các thuốc thuộc nhóm ức chế men chuyển, đã được chứng minh là gây ra tác dụng không mong muốn đối với giai đoạn sau của sự phát triển bào thai, dẫn đến tử vong ở thai nhi và các khiếm khuyết bẩm sinh, đặc biệt là ảnh hưởng đến xương sọ. Độc tính đối với thai nhi, chậm phát triển trong tử cung và tình trạng còn ống động mạch cũng đã được ghi nhận. Những bất thường về phát triển này một phần được cho là do tác động trực tiếp của thuốc ức chế men chuyển lên hệ renin-angiotensin của thai nhi và một phần do tác động thiếu máu cục bộ từ việc hạ huyết áp ở người mẹ và giảm lưu lượng máu qua nhau thai cũng như việc cung cấp oxy/chất dinh dưỡng cho thai nhi.

Amlodipine

Độc tính trên sinh sản



Các nghiên cứu về sinh sản ở chuột cống và chuột nhắt đã ghi nhận tình trạng ngày sinh bị trì hoãn, thời gian chuyển dạ kéo dài và giảm khả năng sống sót của chuột con ở mức liều lớn hơn khoảng 50 lần so với liều khuyến cáo tối đa ở người dựa trên mg/kg.

Sự giảm khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống được cho sử dụng amlodipine (con đực trong 64 ngày và con cái 14 ngày trước khi giao phối) ở liều lên tới 10 mg/kg/ngày (gấp 8 lần* liều khuyến cáo tối đa cho người là 10 mg/ngày trên một đơn vị mg/m^2). Trong một nghiên cứu khác trên chuột cống, trong đó chuột đực được cho dùng amlodipine besylate trong 30 ngày với liều tương đương với liều dùng ở người tính theo mg/kg , đã ghi nhận tình trạng giảm hormone kích thích nang trứng (FSH) trong huyết tương và testosterone cũng như sự giảm mật độ tinh trùng, số lượng tinh trùng trưởng thành và tế bào Sertoli.

Khả năng gây ung thư, đột biến

Không thấy có dấu hiệu gây ung thư ở chuột cống và chuột nhắt được sử dụng amlodipine trong chế độ ăn 2 năm, với liều dùng hàng ngày là 0,5; 1,25 và 2,5 mg/kg/ngày. Liều dùng cao nhất (ở chuột nhắt và tương tự với chuột cống là gấp đôi* liều chỉ định lâm sàng tối đa là 10 mg trên một đơn vị mg/m^2) gần với mức tổng liều dung nạp được ở chuột nhắt, nhưng không phải ở chuột cống.

Các nghiên cứu về khả năng gây đột biến cho thấy thuốc không gây ảnh hưởng trên hệ gen hoặc nhiễm sắc thể.

* Dựa trên bệnh nhân thể trọng 50 kg.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 5 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

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

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

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



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA
112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh
ĐT: 1800 8150
Fax: 028 38368437