

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



viên nén.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ
Để xa tầm tay trẻ em

TÊN SẢN PHẨM

LISONORM®, viên nén.

TÊN HOẠT CHẤT VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên thuốc có chứa 5 mg amlodipine (dưới dạng muối besilate) và 10 mg lisinopril (dưới dạng muối dihydrate).

CÁC THANH PHẦN KHÁC

Cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, natri tinh bột glycolat (loại A).

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, dẹt, có bờ cắt, màu trắng hoặc trắng nhạt, có rãnh bẻ trên một mặt, mặt kia có khắc chữ "A+L". Đường kính 8 mm.

Đường rãnh bẻ giúp bẻ viên thuốc chỉ để uống dễ dàng hơn và không phải để chia viên thuốc thành hai liều dùng bằng nhau.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Thuốc viên nén được đóng trong vỏ nhôm PVC/PE/PVDC, cứng, màu trắng. Hộp carton gấp, chứa 30 viên.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu: Thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin và thuốc ức chế kênh calci.

Mã ATC: C09BB03

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

Lisinopril:

Lisinopril là thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin có tác dụng làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosterone huyết tương, nhưng làm tăng nồng độ bradykinin huyết tương – là chất gây giãn mạch. Thuốc làm giảm sức kháng mạch ngoại biên và huyết áp hệ thống. Những thay đổi này có thể kèm theo sự tăng cung lượng tim trong khi tần số tim không đổi và tăng lưu lượng máu qua thận. Ở người bệnh có glucose máu cao, lisinopril góp phần phục hồi chức năng nội mô đã bị tổn thương.

Tác dụng chống tăng huyết áp của lisinopril thường đạt được vào khoảng 1 giờ sau khi uống và đạt nồng độ đỉnh sau 6 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài 24 giờ tùy thuộc liều dùng. Khi ngừng lisinopril đột ngột, tác dụng đảo nghịch (tăng huyết áp) là không đáng kể.

Mặc dù tác dụng chính của lisinopril có được là do tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone, nhưng lisinopril cũng có hiệu quả trên người bệnh tăng huyết áp mà có hoạt tính của renin huyết tương thấp.

Ngoài tác dụng hạ huyết áp trực tiếp, lisinopril còn làm giảm albumin niệu nhẹ, điều hòa tình trạng huyết động và cấu trúc mô của cầu thận. Trong những nghiên cứu có kiểm soát thực hiện trên người bệnh đái tháo đường, không thấy có sự thay đổi nào về glucose máu, không tăng tần suất cơn hạ glucose máu.

Amlodipine:

Amlodipine là thuốc ức chế kênh calci thuộc nhóm dihydropyridine. Amlodipine ức chế dòng calci đi vào tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách ngăn chặn các kênh ion calci chậm ở màng tế bào. Amlodipine làm giảm sức căng của cơ trơn tiểu động mạch, qua đó làm giảm sức kháng mạch ngoại biên, nên giảm áp lực máu hệ thống.

Amlodipine làm giảm đau thắt ngực do làm giãn tiểu động mạch ngoại biên và giảm hậu тай tim. Những tác động này không kèm theo nhịp tim nhanh phản xạ, do đó làm giảm nhu cầu của cơ tim về oxy và năng lượng. Amlodipine có thể làm giãn mạch vành tim (động mạch và tiểu động mạch), tác dụng này cải thiện nguồn cung cấp oxy cho cơ tim, cả ở vùng lành cũng như vùng bị thiếu máu.

Dùng amlodipine với liều một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp trong suốt 24 giờ ở người bệnh tăng huyết áp, cả ở tư thế nằm và tư thế đứng. Do tác dụng khởi phát chậm nên không gây ra tình trạng tụt huyết áp cấp tính.

Tác dụng ức chế kênh calci làm giãn động mạch kèm theo tình trạng giữ natri và nước.

Hoạt hóa bù hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) có thể xảy ra, do đó có chế điều hoà ngược kích hoạt bởi các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin có thể góp phần vào sự phục hồi những đáp ứng sinh lý đối với tình trạng tăng lượng muối đưa vào.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lisinopril:

Lisinopril đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 giờ sau khi uống; sinh khả dụng khoảng 29%. Khác với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, lisinopril không gắn kết với các protein huyết tương. Lisinopril không bị chuyển hóa trong cơ thể và được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải khoảng 12,6 giờ. Phân không gắn kết protein bị thải trước, tiếp đến là phân gắn kết với enzym chuyển đổi angiotensin bị thải với tốc độ chậm hơn, kết quả là kéo dài được tác dụng chống tăng huyết áp.

Điều thải lisinopril sẽ kéo dài ở người bệnh suy thận, vì vậy có thể cần phải

giảm liều. Có thể loại trừ lisinopril ra khỏi huyết tương bằng thẩm tách lọc máu.

Amlodipine:

Sau khi uống, amlodipine được hấp thu chậm và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được sau 6 giờ đến 10 giờ. Sinh khả dụng của amlodipine là từ 64% đến 80%; thể tích phân bố khoảng 20 l/kg. Trong tuần hoàn hệ thống, khoảng 95% đến 98% amlodipine gắn kết với protein huyết tương. Amlodipine được chuyển hóa mạnh qua gan thành chất không có hoạt tính. Khoảng 10% chất mẹ và 60% chất chuyển hóa được bài tiết vào nước tiểu. Amlodipine đào thải theo 2 pha, trong đó, thời gian bán thải pha cuối khoảng 30-50 giờ. Thuốc đạt nồng độ ổn định trong huyết tương sau 7 ngày đến 8 ngày điều trị liên tục. Ở gan, amlodipine bị chuyển hóa thành dạng không còn hoạt tính. Chất bất hoạt này và 10% chất mẹ được bài tiết qua nước tiểu. Amlodipine không bị loại khỏi huyết tương bằng thẩm tách.

Thời gian để đạt nồng độ đỉnh huyết tương (t_{max}) của amlodipine là tương tự ở nhóm người cao tuổi so với ở người trẻ tuổi. Ở người cao tuổi, thanh thải amlodipine có khuynh hướng thấp hơn, dẫn đến tăng AUC và thời gian bán thải. Khi dùng liều amlodipine giống nhau cho người cao tuổi và người trẻ tuổi, nhận thấy có sự dụng nạp tốt như nhau, nên có thể dùng phác đồ liều thông thường cho người cao tuổi.

Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài ở người bệnh suy gan.

Ở người bệnh suy chức năng thận, sự thay đổi về nồng độ huyết tương của amlodipine không liên quan đến mức độ suy thận.

Phối hợp với liều cố định:

Không nhận thấy có tương tác được động học giữa các hoạt chất của lisonorm. Những thông số được động học của lisonorm (như AUC, C_{max} , t_{max} , thời gian bán thải) không khác biệt so với những thông số của từng thành phần riêng biệt.

Sự hấp thu Lisonorm qua đường tiêu hoá không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với lisinopril hoặc với bất kỳ thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE).

Quá mẫn cảm với amlodipine hoặc bất kỳ dẫn xuất của dihydropyridine.

Quá mẫn cảm với các thành phần tá dược của thuốc.

Giảm huyết áp trầm trọng.

Tiền sử mạch liên quan đến việc sử dụng trước đó các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Phù mạch do di truyền hoặc tự phát.

Tắc nghẽn rõ rệt về huyết động lực ở đùi ra của tám thất trái (hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại), hẹp van hai lá hoặc sỏi tim.

Suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp tính (trong 28 ngày đầu tiên dùng thuốc).

Cơn đau thắt ngực không ổn định (ngoại trừ chứng đau thắt ngực Prinzmetal).

Mang thai và thời kỳ cho con bú.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo là 1 viên Lisonorm mỗi ngày. Liều tối đa là 1 viên mỗi ngày. Thức ăn không có ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc nên có thể dùng thuốc trước, trong hoặc sau bữa ăn.

Với người bệnh suy thận:

Để tim được liều khởi đầu tối đa và liều duy trì cho người bệnh suy thận, các bệnh nhân cần được chuẩn độ liều bằng lisinopril và amlodipine dùng riêng rẽ.

Lisonorm chỉ được dùng cho các bệnh nhân có liều duy trì tối ưu là 10 mg lisinopril và 5 mg amlodipine sau khi chuẩn độ.

Cần theo dõi chức năng thận, mức kali và natri huyết thanh trong quá trình điều trị bằng Lisonorm. Khi chức năng thận giảm sút đi thì cần ngừng dùng Lisonorm và thay bằng điều trị từng thành phần riêng rẽ đã được định liều đầy đủ.

Với người bệnh suy gan: Quá trình đào thải amlodipine có thể kéo dài ở người bệnh suy gan, do đó, không xác định được liều khuyến cáo chính xác cho những đối tượng này. Cần thận trọng khi dùng Lisonorm cho người bệnh suy gan.

Dùng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên:

Không khuyến cáo dùng Lisonorm cho người dưới 18 tuổi do chưa đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu lực của thuốc cho đối tượng này.

Người trên 65 tuổi:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có thay đổi về hiệu lực và độ an toàn của amlodipine hoặc lisinopril liên quan tới tuổi. Liều duy trì tối ưu cho người cao tuổi cần được chuẩn độ cho từng người bệnh bằng cách kết hợp tự do lisinopril và amlodipine. Chỉ được dùng Lisonorm cho các bệnh nhân mà liều duy trì tối ưu là 10 mg lisinopril và 5 mg amlodipine sau khi chuẩn độ.

CÁC CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Ha huyết áp triệu chứng:

Do tác dụng làm giảm huyết áp đáng kể, nên có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng ở người bệnh bị thiếu hụt thể tích và/mất natri do dùng thuốc lợi niệu, hoặc mất dịch do những nguyên nhân khác như thoát mồ hôi nhiều, nôn và/hoặc tiêu chảy kéo dài. Nếu có hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân

Ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thì bù dịch qua tĩnh mạch (truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý).

Thông thường nên bù nước và/hoặc natri trước khi bắt đầu điều trị với Lisonorm. Phải theo dõi mức độ làm giảm huyết áp của thuốc sau khi cho dùng liều khởi đầu.

Người bệnh hẹp động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Giống như mọi thuốc gây giãn mạch, phải thận trọng khi dùng Lisonorm cho người bệnh bị tắc nghẽn đường ra của thất trái và hẹp van hai lá.

Khi suy chức năng thận: Một số người bệnh tăng huyết áp nhưng không có biểu hiện bệnh thận đã bị tăng urê máu và tăng creatinine huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin cùng với thuốc lợi niệu. Đặc biệt, hiện tượng này gặp ở bệnh nhân đã bị suy thận.

Ở một số người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ còn một thận mà dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, đã gặp tăng urê máu và creatinine huyết thanh, thường hồi phục sau khi ngừng dùng thuốc, đặc biệt hiện tượng này hay gặp ở người bệnh suy chức năng thận. Để xác định liều duy trì tối ưu cho người suy chức năng thận, người bệnh cần được chuẩn độ liều riêng rẽ với lisinopril và amlodipine, và phải theo dõi chức năng thận. Chỉ được dùng Lisonorm cho những người bệnh đã được chuẩn độ liều duy trì tối ưu là 10 mg lisinopril và 5 mg amlodipine.

Nếu chức năng thận bị hư hại, cần ngừng dùng Lisonorm và thay thế bằng liệu pháp với từng thành phần riêng rẽ được chuẩn độ liều đầy đủ. Cũng có khi cần giảm liều và/hoặc ngừng dùng thuốc lợi niệu.

Phù mạch: Trong thời gian dùng các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, bao gồm lisinopril, có thể gặp phù mạch ở mặt, tay chi, lưỡi, môi, thanh môn và/hoặc thanh quản. Khi gặp những triệu chứng trên đây, cần ngừng Lisonorm ngay và tiếp tục theo dõi người bệnh cho đến khi các triệu chứng đã qua khỏi hoàn toàn.

Nếu chỉ có phù ở mặt, môi và tay chi thì có thể tự hết; tuy nhiên, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng.

Phù mạch đi kèm với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản hoặc có nguy cơ gây tắc nghẽn đường thở, người bệnh cần được cấp cứu ngay. Các biện pháp thích hợp bao gồm tiêm dưới da 0,3-0,5 mg adrenaline (epinephrine) hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 0,1 mg adrenaline, sau đó dùng thêm glucocorticoid và kháng histamin, đồng thời theo dõi các chức năng sống.

Các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin gây ra tỷ lệ phù mạch cao hơn ở những người bệnh da đen so với những người bệnh không phải là người da đen.

Phù ruột hiếm gặp ở những người bệnh điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Các đối tượng này bị đau bụng (đi cùng hoặc không đi cùng với nôn và buồn nôn); trong một số trường hợp không có phù mạch ở mặt từ trước và mức C-1 esterase bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các phương pháp bao gồm CT scan hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng sẽ qua khỏi sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Phù mạch ruột cần được chẩn đoán phân biệt ở những người bệnh dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin mà bị đau bụng.

Phản ứng phản vệ ở người bệnh đang được thẩm tách lọc máu: Đã gặp số phản vệ ở người bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trong thời gian thẩm tách lọc máu bằng màng polyacrylonitrile (ví dụ AN 69). Vì vậy, cần tránh kết hợp trị liệu này và có thể lựa chọn, hoặc dùng một loại màng thẩm tách khác, hoặc dùng một loại thuốc chống tăng huyết áp khác.

Phản ứng phản vệ trong quá trình gan tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL): Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trong thời gian gan tách LDL-cholesterol bằng dextran sulphate hiếm khi gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Có thể tránh được các phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trước mỗi lần gan tách.

Giải mẫn cảm nọc ong/côn trùng có cánh: Đôi khi xảy ra phản ứng phản vệ ở người bệnh dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trong thời gian giải mẫn cảm nọc của bọ cánh màng (ví dụ ong, côn trùng có cánh). Có thể tránh phản ứng đe dọa tính mạng này bằng cách tạm ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Độc với gan:

Rất hiếm gặp ở người bệnh được dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin có các triệu chứng như vàng da, ứ mật hoặc viêm gan và hoại tử tiền triết đột ngột và đôi khi tử vong. Cơ chế của triệu chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân nào dùng Lisonorm mà có triệu chứng vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt cần ngừng dùng Lisonorm và theo dõi y tế.

Suy gan:

Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài ở người bệnh suy gan. Vì không có khuyến cáo liều thích hợp, cần thận trọng cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể có trước khi dùng Lisonorm cho người bệnh suy gan.

Độc với máu: Rất hiếm gặp giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu ở bệnh nhân được dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Những người bệnh có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố khác gây biến chứng sẽ rất hiếm gặp giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt có thể phục hồi được sau khi ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Cần dùng Lisonorm rất thận trọng cho người bệnh có bệnh mạch collagen, người được điều trị ức chế miễn dịch, dùng allopurinol hoặc procainamide hoặc phối hợp các yếu tố gây biến chứng này, đặc biệt khi sẵn có suy thận. Một số người bệnh kể trên sẽ bị nhiễm khuẩn nặng và trong lứa tuổi đó không đáp ứng được với kháng sinh liệu pháp.

Nếu Lisonorm được dùng cho những đối tượng này, phải kiểm tra định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và người bệnh cần thông báo cho bác sĩ mọi dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Ho:

Triệu chứng ho thường được thông báo ở người bệnh được dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Đặc điểm chung là ho không tăng sinh nhưng dai dẳng và khởi họ khi ngừng điều trị.

Ho do thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin cần được coi là một phản ứng của chẩn đoán phân biệt về ho.

Phẫu thuật/gây mê: Ở người bệnh phải qua đại phẫu hoặc trong thời gian gây mê bằng chất gây mê có khả năng bị hạ huyết áp, lisinopril có thể ức chế sự tạo thành angiotensin II thứ phát do phóng thích renin bù trừ. Nếu nghỉ ngơi hạ áp xảy ra theo cơ chế này, có thể khắc phục bằng cách bù dịch.

Người bệnh cao tuổi: Nếu tuổi cao đi kèm với giảm chức năng thận, cần điều chỉnh liều Lisonorm như cho người bệnh suy thận.

Tăng kali huyết:

Có gặp tăng mức kali huyết thanh ở người bệnh được dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin. Đối tượng có nguy cơ phát triển tăng kali huyết bao gồm người bệnh suy thận, đái tháo đường, suy tim mất bù cấp tính, mất nước, nhiễm acid chuyển hóa hoặc dùng đồng thời với thuốc lợi niệu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali hoặc mọi thuốc kéo theo tăng mức kali huyết thanh (như heparin). Nếu cần dùng đồng thời với các chất nêu trên, thì cần thường xuyên giám sát mức kali huyết thanh.

Phụ nữ mang thai và nuôi con bú:

Mang thai:

Không nên dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin cho phụ nữ mang thai trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định dùng các thuốc này ở quý hai và quý ba của thai kỳ.

Chưa có các bằng chứng bệnh học liên quan tới nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Tuy nhiên, không loại trừ có tăng nguy cơ nhẹ. Dùng thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin trong quý hai và quý ba của thai kỳ có thể gây độc cho thai người (suy chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hoá sọ mặt) và độc với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp ở bào thai, tăng kali huyết).

Mặc dù đã có số thuốc nhóm dihydropyridine gây quái thai trên động vật thử nghiệm, nhưng những nghiên cứu sử dụng amlodipine trên chuột cống và thỏ không cho thấy có bằng chứng gây quái thai. Tuy nhiên chưa có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc sử dụng amlodipine cho người mang thai. Do đó, cần chống chỉ định amlodipine trong thời gian mang thai.

Hiện chưa có nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát thích hợp để rút ra kinh nghiệm sử dụng Lisonorm cho người mang thai. Vì thế, chống chỉ định dùng Lisonorm cho người mang thai.

Nếu chẩn đoán có thai, cần ngừng dùng Lisonorm ngay. Với bệnh nhân dự định mang thai, cần thay Lisonorm bằng liệu pháp điều trị cao huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú:

Không dùng Lisonorm cho người mẹ trong suốt thời kỳ cho con bú vì lisinopril được tiết vào sữa mẹ. Chưa rõ sự bài tiết của amlodipine vào sữa mẹ.

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

Lisonorm có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (nhất là vào thời gian đầu sử dụng thuốc).

Tương tác thuốc

Tương tác liên quan tới lisinopril:

- Các thuốc tác động tới hàm lượng kali:

Những thuốc lợi niệu giữ kali (ví dụ spironolacton, amiloride và triamterene), chất bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, và các chất khác có thể làm tăng hàm lượng kali (ví dụ heparin) có thể gây tăng kali huyết khi phối hợp với thuốc ức chế ACE, đặc biệt là ở người bệnh suy thận và người sẵn có các bệnh khác.

Nếu thuốc có ảnh hưởng tới hàm lượng kali được kê đơn với lisinopril, cần giám sát thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Việc sử dụng đồng thời với lisinopril cần được cân nhắc thận và thực hiện thận trọng đi cùng với giám sát thường xuyên nồng độ kali huyết thanh và chức năng thận.

- Các thuốc lợi niệu: sự phối hợp này có tác dụng hiệp đồng và có thể làm hạ huyết áp quá mức. Lisinopril làm tăng tác dụng bài tiết kali niệu của các thuốc lợi niệu.

- Các thuốc chống tăng huyết áp khác: khi phối hợp với Lisonorm có thể làm

hạ huyết áp quá mức. Sử dụng đồng thời với glyceryl trinitrate và các nitrate khác hoặc các chất gây giãn mạch khác sẽ làm giảm thêm huyết áp.

- Các thuốc chống trầm cảm ba vòng/thuốc chống loạn thần/thuốc gây mê/thuốc gây nghiện phối hợp với thuốc ức chế ACE: có thể làm hạ huyết áp quá mức.

- Rượu làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

- Allopurinol, procainamide, các thuốc ức chế miễn dịch hoặc kim tiêm bão (corticosteroid đường toàn thân) có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu khi dùng cùng thuốc ức chế ACE.

- Các thuốc kháng acid làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

- Các thuốc cường giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế ACE; cần giám sát người bệnh cẩn thận để chắc chắn rằng tác dụng mong muốn đã đạt được.

- Các thuốc chữa trị tiểu đường: các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các thuốc chữa tiểu đường (insulin, các thuốc giảm glucose huyết dùng đường uống) khi dùng cùng thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết kèm nguy cơ giảm glucose huyết. Hiện tượng này có nhiều khả năng xảy ra trong các tuần đầu tiên của điều trị phối hợp và ở người bệnh suy thận.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): dùng NSAID lâu dài, bao gồm acid acetylsalicylic liều cao hơn 3 g/ngày có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Các NSAID và các thuốc ức chế ACE có tác dụng hiệp đồng cộng lên mức tăng kali huyết thanh và gây hư hại chức năng thận. Các tác dụng này thường phục hồi được. Hiếm khi gặp suy thận cấp, đặc biệt ở các bệnh nhân có suy giảm chức năng thận như người cao tuổi và người bị mất nước.

- Lithium: Sự bài tiết lithium có thể giảm khi phối hợp với thuốc ức chế ACE, vì vậy, cần theo dõi mức lithium huyết thanh.

Tương tác liên quan tới amlodipine:

- Các chất ức chế CYP3A4: nghiên cứu trên người bệnh cao tuổi cho thấy diltiazem ức chế sự chuyển hóa của amlodipine, thông qua xúc tác của CYP3A4 (nồng độ trong huyết tương tăng tối đa 50% và tác dụng của amlodipine sẽ tăng). Cũng không loại trừ khả năng các chất ức chế CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, itraconazole, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ amlodipine huyết thanh hơn so với tác dụng ức chế của diltiazem và cần thận trọng khi dùng phối hợp.

- Các chất gây cảm ứng CYP3A4: Phối hợp với các thuốc chống co giật (ví dụ carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone), rifampicin, các thảo dược chữa St.John's wort /Hypericum perforatum/ có thể làm giảm nồng độ amlodipine huyết thanh. Theo dõi lâm sàng cho thấy cần phải điều chỉnh liều amlodipine trong quá trình điều trị với các chất gây cảm ứng CYP3A4 và sau khi ngừng thuốc. Cần thận trọng khi phối hợp.

- Các chất khác: trong đơn trị liệu, amlodipine được dùng an toàn cùng với thuốc lợi niệu thiazide, thuốc ức chế beta, thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, các nitrat tác dụng bền, nitroglycerin đặt dưới lưỡi, digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, thuốc kháng acid (gel hydroxide nhôm, magnesi hydroxide, simeticone), cimetidine, thuốc kháng viêm không steroid, thuốc kháng sinh và thuốc hạ đường huyết đường uống.

QUÁ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liệu có thể gây giãn mạch ngoại biên quá mức kèm theo hạ huyết áp rõ rệt, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở quá 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 chức năng tim và hô trợ tim nếu cần, theo dõi huyết áp, cần bằng dịch/diện giải). Nếu xảy ra hạ huyết áp trầm trọng, phải kê chân cho cao. Nếu truyền dịch không đem lại hiệu quả thích hợp, có thể điều trị hô trợ bằng cách sử dụng thêm các thuốc co mạch ngoại biên, trừ khi có chống chỉ định. Có thể cần nhắc truyền angiotensin II. Truyền dịch tĩnh mạch calci gluconate có thể có ích để đảo ngược tác dụng ức chế kênh calci.

Vì sự hấp thu amlodipine chậm, rửa dạ dày đôi khi cũng có ích.

Có thể loại lisinopril ra khỏi tuần hoàn hệ thống bằng phương pháp thẩm tách lọc máu. Tuy nhiên do amlodipine gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thẩm tách chưa chắc có hiệu quả để loại trừ chất này.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gấp phải khi sử dụng thuốc

Trong một nghiên cứu lâm sàng (n=195), thấy tần xuất tác dụng phụ ở những người bệnh thuộc nhóm được điều trị với cả hai hoạt chất không cao hơn so với ở những người bệnh thuộc nhóm dùng một hoạt chất (đơn trị liệu). Các tác dụng phụ phù hợp với các tác dụng đã được báo cáo với amlodipine và/hoặc lisinopril. Các tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất là nhức đầu (8%), ho (5%), chóng mặt (3%).

Trong các nghiên cứu lâm sàng, những tác dụng phụ sau đây được thông báo ở ≥1% bệnh nhân được dùng đồng thời amlodipine và lisinopril hoặc với amlodipine và lisinopril đơn trị liệu (xem bảng dưới đây):

| Các cơ quan | Phản ứng có hại | Lisonorm (n=64) | Amlodipine (n=64) | Lisinopril (n=68) |
|----------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Hệ thần kinh | Chóng mặt | 3% | 1,5% | 4,4% |
| | Nhức đầu | 8% | 6% | 8,8% |
| Tim | Đánh trống ngực | 1,5% | 4,6% | |
| Hô hấp, ngực và trung thất | Ho | 5% | 3% | |
| Đường tiêu hoá | Nôn | | 1,5% | |

| | | | | |
|------------------|------|------|--|--|
| Da và mô dưới da | Ngứa | 1,5% | | |
|------------------|------|------|--|--|

Tần xuất tác dụng phụ được định nghĩa như sau:
Rất thường gấp ($\geq 1/10$);
Thường gấp ($\geq 1/100 < 1/10$);
Không thường gấp ($\geq 1/1000 < 1/100$);
Hiếm ($\geq 1/10.000 < 1/1000$);
Rất hiếm ($< 1/10.000$);
Chưa biết (không đánh giá được trên cơ sở các dữ liệu hiện có).
Trong mỗi nhóm, tác dụng không mong muốn được xếp theo thứ tự giảm dần về mức nghiêm trọng.
Các tác dụng không mong muốn sau đây được thông báo trong quá trình điều trị bằng lisinopril và amlodipine đơn độc:

| Rối loạn tại các cơ quan | Tần xuất | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine |
|--------------------------|--|--|--|
| Máu và hệ tạo máu | Rất hiếm | Suy tủy xương, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu, bệnh hạch bạch huyết. | Giảm tiểu cầu |
| Hệ miễn dịch | Rất hiếm | Các bệnh tự miễn | Quá mẫn cảm |
| Chuyển hoá và dinh dưỡng | Rất hiếm | Giảm glucose huyết | Tăng glucose huyết |
| Rối loạn tâm lý | Không thường gấp Hiếm | Thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ Rối loạn tâm thần | Mất ngủ, thay đổi tính khí |
| Rối loạn hệ thần kinh | Thường gấp Không thường gấp Rất hiếm gấp | Choáng váng, nhức đầu chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác | Ngủ gà, choáng váng, nhức đầu Ngất, run, lèch lạc vị giác, giảm cảm giác, dị cảm Bệnh thần kinh ngoại biên |
| Mắt | Không thường gấp | | Rối loạn thị giác |
| Tai và mề đay | Không thường gấp | | Ù tai |

| | | | |
|---------------------------------|--|---|--|
| Rối loạn tại các cơ quan | Tần xuất | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine |
| Tim | Thường gặp | | Đánh trống ngực |
| | Không thường gặp | Nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, tim đập nhanh | |
| | Rất hiếm gặp | | Nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, rung tâm nhĩ, loạn nhịp tim |
| Mạch | Thường gặp | Giảm huyết áp tư thế đứng Tai biến mạch máu não; hiện tượng Raynaud's | Cơn bừng đờ Giảm huyết áp |
| Hô hấp, ngực và trung thất | Thường gặp Không thường gặp Rất hiếm | Ho Viêm mũi Co thắt phế quản, viêm phế nang dị ứng/ bệnh phổi tăng bạch cầu ưa eosin, viêm mũi xoang | Khó thở, viêm mũi Ho |
| Hệ tiêu hóa | Thường gặp Không thường gặp | Tiêu chảy, nôn Đau bụng, buồn nôn, khó tiêu | Đau bụng, buồn nôn Nôn, khó tiêu, thay đổi thói quen đại tiện, khó miệng |
| | Hiếm gặp Rất hiếm | Khô miệng Viêm tụy, phù mạch ruột | Viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản lợt |
| Gan mật | Rất hiếm | Suy gan, viêm gan, vàng da ứ mật | Viêm gan, vàng da, ứ mật |
| Da và mô dưới da | Không thường gặp Hiếm Rất hiếm | Quá mẫn cảm/ phù mạch ở mặt, tủy chi, lưỡi, môi, thanh môn và/hoặc thanh quản, phát ban, ngứa Bệnh vảy nến, mày đay, rụng lông tóc Hoại tử biểu bi nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban da dạng. Bệnh da pemphigut, toát mồ hôi. Một hoặc nhiều triệu chứng dưới đây có thể được thông báo: sốt, viêm mạch, đau cơ, đau khớp/ viêm khớp, ANA dương tính, tăng trị số ESR, tăng bạch cầu ưa eosin và tăng bạch cầu, phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các bệnh về da khác | Rụng tóc lông, phát ban, ban xuất huyết, thay đổi màu da, toát mồ hôi, ngứa Hồng ban đa dạng, phù mạch, mề đay |
| Hệ cơ-xương-khớp và mô liên kết | Không thường gặp | | Đau khớp, đau cơ, chuột rút, đau lưng |

| | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Thận và tiết niệu | Thường gặp Không thường gặp | Suy thận cấp, tăng u-rê huyết Tiểu ít/vô niệu | Rối loạn tiết niệu, tiểu đêm, tăng số lần tiểu tiện |
| | Hiếm | | |
| | Rất hiếm | | |
| Hệ sinh sản và rối loạn vú | Không thường gặp Hiếm | Bất lực To vú ở nam giới | Bất lực, to vú ở nam giới |
| Các rối loạn chung và tại chỗ | Thường gặp Không thường gặp | Mệt mỏi, suy nhược | Phù, mệt mỏi Đau ngực, đau, khó thở, suy nhược |
| Thông số trong xét nghiệm | Không thường gặp Hiếm Rất hiếm | Tăng u-rê máu, tăng creatinine huyết thanh, tăng kali huyết, tăng enzym gan Giảm hemoglobin, giảm thể tích hồng cầu, tăng bilirubin huyết thanh, hạ natri máu | Tăng cân, giảm cân Tăng enzym gan |

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C trong hộp thuốc để tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

Hạn dùng 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT VÀ CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP ĐĂNG KÝ LUU HÀNH THUỐC

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest, Hungary.

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng

21.02.2011.