

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx LISOPRESS® 5 mg

1. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khi sử dụng thuốc.

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Hoạt chất

Mỗi viên nén chứa 5 mg lisinopril (tương ứng 5,44 mg lisinopril dihydrat).

Danh sách tá dược

Magnesi stearat, talc, mannitol, tinh bột ngô, calci hydrophosphat dihydrat.

3. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Viên nén màu trắng hoặc gần như trắng, hình tròn, bề mặt phẳng, vát cạnh, có khắc số "5" trên một mặt và một còn lại có rãnh bề. Có thể chia viên thuốc thành các liều tương đương nhau.

4. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

Suy tim

Điều trị suy tim triệu chứng.

Nhồi máu cơ tim cấp

Điều trị ngắn hạn (6 tuần) trên các bệnh nhân có huyết động ổn định trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim cấp.

Biến chứng trên thận ở bệnh nhân đái tháo đường

Điều trị bệnh thận trên các bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường typ 2 và bệnh thận giai đoạn sớm (xem mục 5.1).

4.2 Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Liều dùng cần được cá thể hóa tùy theo đặc điểm của bệnh nhân và đáp ứng trên huyết áp (xem mục 4.4).

Tăng huyết áp

Lisopress có thể được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác (xem mục 4.3, 4.4, 4.5 và 5.1).

Liều khởi đầu

Trên các bệnh nhân tăng huyết áp, liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg. Các bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (đặc biệt là tăng huyết áp mạch thận, mất muối và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn, bệnh tim mất bù, hoặc tăng huyết áp nghiêm trọng) có thể bị giảm huyết áp quá mức sau liều khởi đầu. Khuyến cáo dùng liều khởi đầu 2,5 - 5 mg trên các bệnh nhân này và cần giám sát y khoa chặt chẽ khi khởi đầu điều trị. Cần dùng liều khởi đầu thấp hơn trên bệnh nhân suy thận (xem Bảng 1 dưới đây).

Liều duy trì

Liều duy trì hiệu quả thường dùng là 20 mg một lần mỗi ngày. Nhìn chung, nếu hiệu quả điều trị chưa đạt được sau 2 đến 4 tuần với một mức liều nhất định, có thể tăng liều dùng hơn nữa. Liều dùng tối đa trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng là 80 mg/ngày.

Các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu

Tự huyết áp có triệu chứng có thể xuất hiện khi khởi đầu điều trị với Lisopress. Biến cố này thường gặp hơn trên các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu. Do đó cần phải thận trọng do các bệnh nhân này có thể bị mất muối và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn. Nếu có thể, nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu từ 2 đến 3 ngày trước khi khởi đầu điều trị với Lisopress. Ở những bệnh nhân không thể ngừng thuốc lợi tiểu, cần khởi đầu Lisopress với liều 5 mg. Cần giám sát chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh. Liều Lisopress sau đó cần được hiệu chỉnh theo đáp ứng hạ huyết áp. Có thể tái sử dụng thuốc lợi tiểu nếu cần (xem mục 4.4 và mục 4.5).

Hiệu chỉnh liều dùng trên bệnh nhân suy thận

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận dựa trên độ thanh thải creatinin được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1 Hiệu chỉnh liều dùng trên bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu (mg/ngày)
Dưới 10 ml/phút (bao gồm các bệnh nhân thẩm tách máu)	2,5 mg*
10-30 ml/phút	2,5-5 mg
31-80 ml/phút	5-10 mg

* Cần hiệu chỉnh liều và/hoặc khoảng cách dùng thuốc dựa trên đáp ứng hạ huyết áp.

Có thể tăng liều cho đến khi kiểm soát được huyết áp hoặc đến liều tối đa 40 mg/ngày.

Tăng huyết áp trên bệnh nhân từ 6 đến 16 tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến dưới 50 kg và 5 mg một lần mỗi ngày cho bệnh nhân ≥ 50 kg. Liều dùng cần được hiệu chỉnh cho từng bệnh nhân nhưng không vượt quá 20 mg/ngày với bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến dưới 50 kg và không quá 40 mg/ngày với bệnh nhân ≥ 50 kg. Liều dùng cao hơn 0,61 mg/kg (hoặc vượt quá 40 mg) chưa được nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhi (xem mục 5.1). Trên trẻ em bị suy giảm chức năng thận, cần cân nhắc sử dụng liều khởi đầu thấp hơn hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc.

Suy tim

Lisopress có thể được dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu, digitalis hoặc thuốc chẹn beta trên các bệnh nhân suy tim triệu chứng (xem mục 4.3, 4.4, 4.5 và 5.1). Có thể dùng lisopress với liều khởi đầu 2,5 mg một lần mỗi ngày và cần có sự giám sát y tế trong giai đoạn đầu dùng thuốc để đánh giá ảnh hưởng ban đầu của thuốc lên huyết áp. Lưu ý khi tăng liều dùng Lisopress:

- không vượt quá 10 mg mỗi lần
- khoảng cách giữa 2 lần tăng liều không dưới 2 tuần
- tăng đến liều cao nhất bệnh nhân có thể dung nạp được nhưng không vượt quá 35 mg một lần mỗi ngày.

Cần hiệu chỉnh liều dùng dựa trên đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Những bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp triệu chứng như bệnh nhân thiếu muối có hoặc không kèm hạ natri máu, bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn hoặc các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu mạnh cần được hiệu chỉnh các rối loạn này, nếu có thể, trước khi dùng Lisopress. Cần giám sát chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh (xem mục 4.4).

Nhồi máu cơ tim cấp

Các bệnh nhân cần được điều trị phù hợp với các phác đồ chuẩn được khuyến cáo như thuốc tiêu huyết khối, aspirin và thuốc chẹn beta nếu có chỉ định. Có thể sử dụng kết hợp glyceryl trinitrat đường tĩnh mạch hoặc dạng hấp thu qua da cùng với Lisopress (xem mục 4.3, 4.4, 4.5 và 5.1).

Liều khởi đầu (3 ngày đầu sau nhồi máu)

Có thể khởi đầu điều trị với Lisopress trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát triệu chứng. Không nên dùng thuốc khi huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg. Liều khởi đầu của Lisopress là 5 mg qua đường uống, sau 24 giờ dùng 5 mg, sau 48 giờ dùng 10 mg và sau đó tiếp tục với liều 10 mg một lần mỗi ngày. Các bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp (120 mmHg hoặc thấp hơn) khi bắt đầu điều trị hoặc trong 3 ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim cần dùng liều khởi đầu thấp hơn - 2,5 mg dùng đường uống (xem mục 4.4).

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), liều khởi đầu của Lisopress cần được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem Bảng 1).

Liều duy trì

Liều duy trì là 10 mg một lần mỗi ngày. Nếu xuất hiện tụt huyết áp (huyết áp tâm thu thấp hơn hoặc bằng 100 mmHg), có thể dùng liều duy trì hàng ngày 5 mg cùng với giảm liều tạm thời tới 2,5 mg nếu cần. Nếu xuất hiện tụt huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg trong hơn 1 giờ), cần ngừng sử dụng Lisopress.

Cần điều trị liên tục trong 6 tuần và sau đó bệnh nhân cần được đánh giá lại. Những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng suy tim thì cần tiếp tục sử dụng Lisopress (xem mục 4.2).

Biến chứng thận do đái tháo đường

Trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm bệnh thận giai đoạn sớm, liều dùng là 10 mg Lisopress một lần mỗi ngày. Khi cần, có thể tăng liều đến 20 mg/ngày để đạt được huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi dưới 90 mmHg.

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), liều khởi đầu của Lisopress cần được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem Bảng 1).

Quản lý bệnh nhi

Dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn ở bệnh nhi tăng huyết áp trên 6 tuổi còn hạn chế trong khi chưa có dữ liệu liên quan đến các chỉ định khác trên đối tượng này (xem mục 5.1). Không khuyến cáo dùng lisinopril ở trẻ em cho chỉ định khác ngoài chỉ định điều trị tăng huyết áp. Không khuyến cáo sử dụng lisinopril trên trẻ em dưới 6 tuổi hoặc trẻ em bị suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m²) (xem mục 5.2).

Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có thay đổi liên quan đến tuổi đối với hiệu quả và độ an toàn của thuốc. Mặc dù tuổi cao có liên quan đến suy giảm chức năng thận, nên sử dụng hướng dẫn về hiệu chỉnh liều tại **Bảng 1** để xác định liều khởi đầu của Lisopress. Sau đó, cần điều chỉnh liều theo đáp ứng hạ huyết áp.

Bệnh nhân ghép thận

Chưa có dữ liệu liên quan đến sử dụng lisopress trên các bệnh nhân mới trải qua ghép thận. Do đó, không khuyến cáo sử dụng lisopress trên đối tượng bệnh nhân này.

Cách dùng

Lisopress được sử dụng theo đường uống với liều một lần một lần mỗi ngày. Tương tự các thuốc có chế độ liều dùng một lần mỗi ngày khác, cần dùng Lisopress vào một thời điểm nhất định trong ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của viên Lisopress.

4.3 Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc được liệt kê tại mục 6.1, hoặc quá mẫn với bất kỳ thuốc ức chế men chuyển nào khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị trước đây bằng các thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch di truyền hoặc tự phát.
- Ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ (xem mục 4.4 và 4.6).
- Sử dụng Lisopress đồng thời với các thuốc chứa aliskiren trên các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem mục 4.5 và 5.1).

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tụt huyết áp có triệu chứng

Tụt huyết áp triệu chứng hiếm khi xuất hiện trên các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Trên các bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng lisinopril, nguy cơ tụt huyết áp tăng lên nếu bệnh nhân bị mất dịch, như do dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn ít muối, nôn, tiêu chảy, thẩm tách hoặc tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin (xem mục 4.5 và 4.8). Trên các bệnh nhân suy tim có hoặc không kèm suy thận, đó ghi nhận tụt huyết áp có triệu chứng. Biến cố này dễ xảy ra hơn trên các bệnh nhân suy tim mức độ nặng, thể hiện thông qua việc phải sử dụng thuốc lợi tiểu quá liều cao, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Trên các bệnh nhân có nguy cơ cao tụt huyết áp triệu chứng, giai đoạn khởi đầu điều trị và hiệu 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 người này việc hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu tụt huyết áp xảy ra, cần đặt người bệnh ở tư thế nằm ngửa và truyền tinh mạch nước muối sinh lý nếu cần. Phản ứng tụt áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định đối với các liều tiếp theo. 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, việc hạ huyết áp toàn thân hơn nữa có thể xảy ra khi dùng lisinopril. Tác động này đã được dự đoán từ trước và thường không phải là lý do dẫn đến việc phải ngừng sử dụng thuốc. Nếu tụt huyết áp có biểu hiện triệu chứng, có thể cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng lisopress.

Tụt 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 xấu thêm tình trạng huyết động sau khi điều trị với một thuốc giãn mạch. Đó

là những người bệnh có huyết áp tâm thu bằng hoặc thấp hơn 100 mmHg, hoặc với những bệnh nhân bị sốc tim. Trong 3 ngày đầu sau cơn nhồi máu cơ tim, cần giảm liều nếu huyết áp tâm thu bằng hoặc thấp hơn 120 mmHg. Liều duy trì cần giảm tới 5 mg hoặc tạm thời giảm tới 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu bằng hoặc thấp hơn 100 mmHg. Nếu tự huyết áp vẫn xuất hiện (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg kéo dài quá 1 giờ), cần ngừng dùng lisinopril.

Hep van hai lá và dòng mạch chủ/ bệnh cơ tim phì đại:

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

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), cần điều chỉnh liều khởi đầu của lisinopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem Bảng 1 tại mục 4.2), sau đó hiệu chỉnh liều dùng tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Giám sát thường kỳ kali và creatinin là một phần của thực hành y khoa trên các bệnh nhân này.

Trên các bệnh nhân suy tim, tự huyết áp sau khi khởi đầu sử dụng 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 thân hai bên hoặc hẹp động mạch thân khi chỉ có một thận chức năng** được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, đã ghi nhận tăng ure và creatinin huyết thanh, thường phục hồi khi ngừng thuốc. Biến cố này đặc biệt hay gặp trên bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch thận, nguy cơ tự huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng. Ở những bệnh nhân này, cần khởi 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 tiên sử dụng lisinopril.

Trên một số bệnh nhân tăng huyết áp không kèm bệnh mạch máu thận rõ ràng trước đó, đã xuất hiện tăng ure máu và creatinin huyết thanh, thường ở mức độ nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi sử dụng đồng thời lisinopril và thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn trên các bệnh nhân có biểu hiện suy thận trước đó. Có thể cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc lisinopril.

Trên bệnh nhân **nhồi máu cơ tim cấp**, không dùng lisinopril nếu có bằng chứng rối loạn chức năng thận, được xác định bởi nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn 177 $\mu\text{mol/l}$, và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/24 giờ. Nếu xuất hiện suy chức năng thận trong quá trình điều trị (nồng độ creatinin huyết thanh trên 265 $\mu\text{mol/l}$ hoặc cao gấp 2 lần trị số trước khi điều trị), bác sĩ cần cân nhắc ngừng lisinopril.

Quá mẫn/ phù mạch

Phù mạch ở mắt, các 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 lisinopril ngay và áp dụng các biện pháp theo dõi, xử trí thích hợp để đảm bảo các triệu chứng thoái lui hoàn toàn trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả khi phù chỉ xuất hiện ở lưỡi, không gây suy hô hấp, vẫn có thể cần giám sát bệnh nhân đủ lâu bởi vì việc điều trị bằng thuốc kháng histamin hoặc corticosteroid có thể không đạt hiệu quả.

Rất hiếm khi, phù mạch liên quan đến thanh quản và 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 adrenalin và/hoặc duy trì thông khí. Bệnh nhân cần được giám sát y khoa chặt chẽ cho đến khi các triệu chứng thoái lui 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 mục 4.3).

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế mTOR (mTOR inhibitors) (như sirolimus, everolimus, temsirolimus)
Nguy cơ phù mạch (như phù đường thở hoặc lưỡi, kèm theo hoặc không kèm theo suy hô hấp) tăng lên ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) (xem mục 4.5)

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 tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Hiếm khi, những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong khi tách loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphat gặp phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng. Có thể tránh phản ứng này bằng cách tạm ngừng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi đợt tách loại LDL.

Điều trị chống mất cảm

Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong khi đang điều trị chống mất cảm (ví dụ, nọc độc của côn trùng cắn/mang) đã gặp các phản ứng dạng phản vệ. Ở 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 ý 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 ở mắt, 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. Các bệnh nhân đang dùng lisinopril mà 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 trên các 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 các bệnh nhân mắc bệnh lý mạch máu collagen, đang sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch, đang sử dụng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có đồng thời hoặc hay nhiều yếu tố nguy cơ kể trên, đặc biệt khi bệnh nhân có dạng bị suy giảm chức năng thận, nhiễm khuẩn nặng, đôi khi không đáp ứng với phác đồ kháng sinh tích cực, đã xuất hiện trên phác đồ sử dụng lisinopril. Nếu lisinopril được sử dụng trên các bệnh nhân này, cần định kỳ giám sát các thực thể bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân phát hiện và báo lại bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

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

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ tự 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 chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem mục 4.5 và 5.1).

Nếu buộc phải dùng phác đồ phong bế kép, quá trình điều trị cần được giám sát bởi chuyên gia y học và theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và điện giải đồ. Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân bệnh thận dài tháo đường.

Chung tác

Tỷ lệ phù mạch do thuốc ức chế men chuyển 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 lẽ 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 tự thoái lui sau khi ngừng thuốc. Ho do thuốc ức chế men chuyển cần được lưu ý khi chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/ gây mê

Trên các bệnh nhân đang trải qua đại phẫu hoặc đang được gây mê bằng thuốc gây mê làm giảm huyết áp, lisinopril có thể ức chế sự hình thành angiotensin II thứ cấp sau khi giải phóng bù renin. Nếu xuất hiện tự huyết áp và phản ứng này được xem là do cơ chế nói trên, có thể xử trí bằng cách bổ sung thể tích.

Tăng kali máu

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển bao gồm lisinopril. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu bao gồm người suy thận, dài tháo đường, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, trimeterone hoặc amiloride), có chế phẩm bổ sung kali hoặc thể phẩm muối chứa kali hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc gây tăng kali huyết thanh khác (như heparin, thuốc phối hợp trimethoprim/sulfamethoxazole hay còn được biết với tên cotrimoxazole). Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc này được xem là cần thiết, khuyến cáo thường xuyên giám sát nồng độ kali huyết thanh.

Bệnh nhân dài tháo đường

Trên các bệnh nhân dài tháo đường được điều trị bằng các thuốc chống dài tháo đường dạng uống hoặc insulin, cần giám sát chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu tiên sử dụng thuốc ức chế men chuyển (xem mục 4.5).

Lithi

Nhìn chung, không khuyến cáo sử dụng đồng thời lithi và lisinopril (xem mục 4.5).

Thời kỳ mang thai

Không nên sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong thời kỳ. Trừ trường hợp bắt buộc phải tiếp tục sử dụng thuốc ức chế men chuyển, các bệnh nhân có dự định mang thai cần được đổi sang thuốc trị tăng huyết áp khác đã được xác định là an toàn để sử dụng trong thời kỳ. Khi đã xác định mang thai, cần ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển ngay và bắt đầu sử dụng phác đồ thay thế phù hợp (xem mục 4.3 và 4.6).

4.5 Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các thuốc điều trị tăng huyết áp

Khi sử dụng phối hợp lisinopril với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (như glyceryl trinitrat và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác), có thể xuất hiện tác dụng hiệp đồng gây hạ huyết áp. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) bằng cách sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tăng tần suất gặp các biến cố bất lợi như tự 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 trên hệ RAAS (xem mục 4.3, 4.4 và 5.1).

Các thuốc có thể làm tăng nguy cơ phù mạch

Điều trị đồng thời bằng thuốc ức chế men chuyển với thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc thuốc ức chế men endopeptidase trung tính (NPEP, như racecadotril) hoặc thuốc hoạt hóa plasminogen mà có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Thuốc lợi tiểu

Khi thêm thuốc lợi tiểu vào phác đồ của bệnh nhân đang sử dụng lisinopril thường dẫn đến hiệp đồng tác dụng gây hạ huyết áp. Các bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người mới thiết lập phác đồ lợi tiểu trong thời gian gần, đôi khi có thể gặp hạ huyết áp quá mức khi thêm lisinopril. Có thể hạn chế nguy cơ tự huyết áp triệu chứng với lisinopril bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với lisinopril (xem mục 4.4 và mục 4.2).

Chế phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thể phẩm muối chứa kali và các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng, kali huyết thanh thường duy trì trong giới hạn bình thường, tình trạng tăng kali máu đã xuất hiện trên một số bệnh nhân. Sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thể phẩm muối chứa kali và các thuốc khác mà có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Cần theo dõi nồng độ kali một cách thích hợp (xem mục 4.4). Nếu sử dụng đồng thời lisinopril với một thuốc lợi tiểu thải kali, biến cố hạ kali máu do thuốc lợi tiểu có thể được cải thiện.

Lithi

Đã ghi nhận tăng nồng độ huyết thanh và độc tính của lithi có hồi phục khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithi và tăng độc tính của thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời lisinopril và lithi, nhưng nếu phối hợp hai thuốc này được chứng minh là cần thiết, cần phải giám sát chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh (xem mục 4.4).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm acid acetylsalicylic với liều $\geq 3\text{ g/ngày}$

Khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (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 dẫn đến tăng nguy cơ làm chức năng thận xấu đi, bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt trên các bệnh nhân đã suy giảm chức năng thận trước đó. Những biến cố này thường có khả năng phục hồi. Cần thận trọng với sự phối hợp này, đặc biệt với bệnh nhân cao tuổi. Các bệnh nhân cần được bù nước một cách thích hợp và cần nhắc giám sát chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp cũng như định kỳ sau đó.

Vàng

Phản ứng kiểu nitrit (các triệu chứng liên quan đến giãn mạch, bao gồm đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt và tụt huyết áp, những triệu chứng này có thể rất nặng) thường gặp hơn trên các bệnh nhân được điều trị đồng thời với đường tiêm bằng phác đồ chứa vàng (như natri aurothiomalat) và thuốc ức chế men chuyển.

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

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và một số thuốc gây mê có thể làm giảm huyết áp hơn nữa (xem mục 4.4).

Các 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 gợi ý rằng sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết dẫn đến tăng nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này thường gặp hơn trong những tuần đầu tiên sử dụng phác đồ phối hợp và trên bệnh nhân suy thận.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazole)

Những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu (xem mục 4.4).

Acid acetylsalicylic, thuốc tiêu sợi huyết, thuốc chẹn beta, các nitrat

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 nitrat.

4.6 Khả năng sinh sản, thời kỳ mang thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ (xem mục 4.4). Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ (xem mục 4.3 và mục 4.4).

Bằng 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 trường hợp bất buộc phải tiếp tục sử dụng thuốc ức chế men chuyển, các bệnh nhân có dự định mang thai cần được chuyển sang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được xác định 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 bắt đầu sử dụng phác đồ thay thế nếu có chỉ định.

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, tụt huyết áp, tăng kali máu) (xem mục 5.3). Trong trường hợp có phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển từ giai đoạn ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo thực hiện siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Những trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển cần được giám sát chặt chẽ nguy cơ tụt huyết áp (xem mục 4.3 và mục 4.4).

Thời kỳ cho con bú

Do chưa có thông tin về việc sử dụng lisinopril trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng thuốc này và nên thay thế bằng các thuốc khác với dữ liệu về độ an toàn đã được thiết lập đầy đủ hơn, đặc biệt khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non bằng sữa mẹ.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy

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.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Những tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận trong khi điều trị bằng lisinopril và các thuốc ức chế men chuyển khác, với tần suất được quy ước như sau:

Phổ biến	(≥1/10)
Thường gặp	(≥1/100 đến <1/10)
Ít gặp	(≥1/1.000 đến <1/100)
Hiếm gặp	(≥1/10.000 đến <1/1.000)
Rất hiếm gặp	(<1/10.000)
Chưa xác định	(không thể xác định từ các dữ liệu hiện có)

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa xác định
Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết				Suy tủy xương, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt (xem mục 4.4), thiếu máu tan máu, bệnh hạch bạch huyết	
Rối loạn hệ miễn dịch				Bệnh tự miễn	Phản ứng dạng phản vệ

Rối loạn nội tiết			Hội chứng bài tiết bất thường hormon chống bài tiết (SIADH)		
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	6			Hạ đường huyết	
Rối loạn tâm thần		Thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, ảo giác	Lú lẫn		Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Hoa mắt, đau đầu	Dị cảm, chóng mặt, rối loạn vị giác	Hội chứng parosima (rối loạn khứu giác)		Ngất
Rối loạn tim		Nhồi máu cơ tim có thể xuất hiện thứ phát sau tụt huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục 4.4), đánh trống ngực, tăng nhịp tim			
Rối loạn mạch	Hiệu ứng tu thế (bao gồm tụt huyết áp)	Tai biến mạch máu não có thể xuất hiện thứ phát sau tụt huyết áp quá mức trên các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục 4.4), hiện tượng Raynaud			
Rối loạn trung thất, hô hấp và lồng ngực	Ho	Viêm mũi			Có thể phát triển: viêm xoang, viêm phế nang dị ứng, viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn	Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu	Khô miệng		Viêm tụy, phù mạch đường ruột
Rối loạn gan mật					Viêm gan thể tăng thường tế bào gan hoặc tắc mật, vàng da, suy gan (xem mục 4.4)
Rối loạn da và mô dưới da*		Phát ban, ngứa	Mày đay, ngứa cục, vảy nến, quai mắt/ phù thần kinh mạch; phù thần kinh mạch vùng mắt, các chi, môi, lưỡi thành môn và/hoặc thanh quản (xem mục 4.4)		Và mẩn, bệnh mụn nước (pemphigus), hoại tử thường bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, bệnh giả lympho da
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn chức năng thận		Tăng urê máu, suy thận cấp		Thiếu niệu/vô niệu
Rối loạn vú và cơ quan sinh sản		Liệt dương	Vô to ở nam giới		
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc		Mệt mỏi, suy nhược			
Thăm dò chức năng		Tăng urê máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng men gan, tăng kali máu	Giảm hematocrit, giảm hemoglobin, tăng bilirubin huyết thanh, 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 ưa eosin và tăng bạch cầu, phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện trên da khác có thể xảy ra.

Bệnh nhi

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

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là một công việc có ý nghĩa quan trọng. Điều này cho phép giám sát liên tục các căn cứ ích - nguy cơ của thuốc. Các căn cứ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào cho hệ thống báo cáo quốc gia.

4.9 Quá liều và cách xử trí

Dữ liệu về quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển bao gồm tụt 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 tụt huyết áp, cần đặt bệnh nhân ở tư thế sốc. Nếu có thể, cần nhắc điều trị với angiotensin II và/hoặc truyền tĩnh mạch catecholamin. 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 sulfate). Có thể loại lisinopril khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu (xem mục 4.4). Đặt máy tạo nhịp được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Cần thường xuyên giám sát các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ chất điện giải và creatinin huyết thanh.

5. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC VÀ ĐỘNG HỌC

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm được điều trị: Thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, thuốc ức chế men chuyển, đơn thành phần.
Mã ATC: C09AA03

Cơ chế tác dụng

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

Tác dụng dược lý

Mặc dù cơ chế gây hạ huyết áp của lisinopril chủ yếu là ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, lisinopril có tác dụng hạ huyết áp trên cả những bệnh nhân tăng huyết áp có hoạt tính renin thấp. Men chuyển angiotensin tương tự như kininase II, là enzym làm thoái biến bradykinin. Việc tăng nồng độ bradykinin, một peptid có hoạt tính gây giãn mạch, có vai trò then chốt nào trong hiệu quả điều trị của lisinopril vẫn cần được làm rõ.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

Tác động của lisinopril đến bệnh suất và tử suất trong suy tim đã được nghiên cứu thông qua việc so sánh hiệu quả và độ an toàn giữa 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 trung vị thời gian theo dõi 46 tháng (tính trên các bệnh nhân còn sống), lisinopril liều cao làm giảm 1,2% 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 nguy cơ 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 lần nhập viện do suy tim ở nhóm bệnh nhân dùng lisinopril liều cao giảm 24% ($p=0,002$) so với nhóm bệnh nhân dùng liều thấp. Các lợi ích về một 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 tụt huyết áp hoặc thay đổi chức năng thận có thể kiểm soát được và hiếm khi dẫn đến rút khỏi nghiên cứu. Ho 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 trinitrat đơn độc hoặc phối hợp trong 6 tuần với 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 1,1% nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê ($2p=0,03$) so với đối chứng. Mức giảm nguy cơ với glyceryl trinitrat không đáng kể nhưng sử dụng phối hợp lisinopril và glyceryl trinitrat làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong là 1,7% 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 của thuốc 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 bệnh nhân có nguy cơ cao tại thời điểm đi vào, cũng đã cho thấy lợi ích đáng kể nghiên cứu về nhóm được điều trị với lisinopril hoặc lisinopril phối hợp glyceryl trinitrat trong 6 tuần, điều này cho thấy tác dụng dự phòng của lisinopril. Tương tự như trong điều trị với các thuốc giãn mạch, sử dụng lisinopril có liên quan đến tăng tỷ lệ tụt 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 typ 2 mới khởi phát bệnh thận (đặc trưng bằng đạm niệu vi lượng, microalbuminuria), lisinopril liều 10 mg đến 20 mg dùng một lần mỗi ngày trong 12 tháng, đã làm giảm 13/10 mmHg huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương và giảm mức độ bài xuất albumin niệu 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 mức độ giảm bài xuất albumin niệu nhiều hơn đáng kể, điều này cung cấp bằng chứng rằng ngoài tác dụng hạ huyết áp, hoạt tính ức chế men chuyển angiotensin của lisinopril đã làm giảm albumin niệu vi lượng bằng cách tác động trực tiếp trên mô thận. Điều trị với lisinopril không ảnh hưởng đến sự kiểm soát đường huyết, thể hiện thông qua việc thuốc không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ hemoglobin glycat hóa (HbA_{1c}).

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

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng quy mô lớn (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã đánh giá phác đồ phối hợp một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là thử nghiệm được thực hiện trên các bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não hoặc bệnh đái tháo đường typ 2 kèm bằng chứng tổn thương cơ quan đích.

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

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

Do đặc tính dược lực học tương tự nhau, những kết quả này cũng có thể áp dụng đối với các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác. Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên các bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)

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

Bệnh nhi và thiếu niên

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

Tác dụng này được xác nhận trong pha ngẫu nhiên thuốc khi huyết áp tâm trương ở nhóm bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên sang nhóm dùng placebo đã tăng khoảng 9 mmHg so với nhóm bệnh nhân 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 giữa các phân nhóm bệnh nhân có đặc điểm nhân khẩu học khác nhau về tuổi, giai đoạn Tanner, giới tính và chủng tộc.

5.2 Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết thanh của lisinopril đạt được trong khoảng 7 giờ, mặc dù thời gian cần để thuốc đạt được nồng độ đỉnh có xu hướng kéo dài hơn một chút trên các bệnh nhân bệnh tim có tim cấp. Dựa trên dữ liệu thải trừ thu được từ đường tiết niệu, mức độ hấp thu lisinopril trung bình khoảng 25% với dao động từ cả hai chiều 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 tương 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 xuất hoàn toàn dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Với chế độ liều lặp lại, lisinopril có thời gian bán thải hiệu dụng tích lũy là 12,6 giờ. Độ thanh thải của lisinopril trên người khỏe mạnh 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 lẽ thể hiện sự liên kết bão hòa với men chuyển angiotensin và không tỷ lệ với liều dùng.

Suy gan

Suy giảm chức năng gan trên 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 gây tăng mức độ phơi nhiễm (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do độ thanh thải giảm.

Suy thận

Suy giảm chức năng thận làm giảm 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 creatinin 30-80 ml/phút), AUC trung bình chỉ tăng khoảng 13%, trong khi AUC trung bình tăng 4,5 lần ở nhóm bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 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.

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.

Bệnh nhi và thiếu niên

Dữ liệu dược động học của lisinopril đã được nghiên cứu trên 29 bệnh nhi và thiếu niên tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi có mức lọc cầu thận trên 30 ml/phút/1,73 m². Sau khi dùng các mức liều từ 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 liều thuốc thải trừ qua đường niệu khoảng 28%. Các giá trị này là tương tự với những giá trị thu được trước đó trên người trưởng thành. Giá trị AUC (diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc theo thời gian) và C_{max} (nồng độ đỉnh) ở trẻ em và thiếu niên trong nghiên cứu này phù hợp với dữ liệu đã được ghi nhận trên người lớn.

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.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng không gợi ý nguy cơ đặc biệt của lisinopril đối với người, dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý tổng quát, độc tính với liều lặp lại, độc tính trên di truyền và khả năng gây ung thư.

Các thuốc thuộc nhóm ức chế men chuyển angiotensin đã cho thấy các tác dụng bất lợi đối với giai đoạn sau của sự phát triển bào thai, dẫn đến chết thai và các khiếm khuyết bẩm sinh, đặc biệt là ảnh hưởng trên xương sọ. Đã ghi nhận độc tính trên bào thai, chậm phát triển trong tử cung và hiện tượng còn ống động mạch. Những bất thường liên quan đến sự phát triển thai nhi được cho là do tác động trực tiếp của các thuốc ức chế men chuyển lên hệ renin-angiotensin của bào thai và một phần do tác động thiếu máu cục bộ từ việc hạ huyết áp trên người mẹ và làm giảm lưu lượng máu từ nhau thai qua bào thai và giảm cung cấp oxy/chất dinh dưỡng cho bào thai.

6. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

6.1 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.2 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.3 Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, dưới 30°C.

6.4 Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ PVC/Alu x 14 viên nén.

6.5 Tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
Budapest, 1103
Hungary

8. NGÀY RÀ SOÁT VĂN BẢN CUỐI CÙNG: 25 tháng 9 năm 2018.