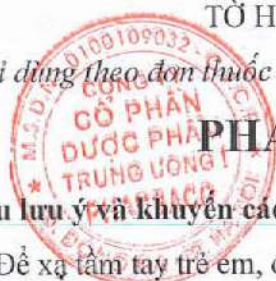


TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



PHABALENO 10/12,5

1. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xạ tâm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

2. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén)

Thành phần được chất:

Lisinopril.....10,0 mg

(dùng dưới dạng lisinopril dihydrat.....10,89 mg)

Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

Thành phần tá dược: calci hydrogen phosphat dihydrat, tinh bột ngô, manitol, pregelatinised starch, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, sắt oxyd đỏ vừa đủ 1 viên nén.

3. Dạng bào chế:

Viên nén. Viên nén tròn, màu hồng nhạt, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

4. Chỉ định:

Điều trị bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến trung bình đang ổn định với điều trị từng thuốc đơn lẻ ở cùng mức liều tỷ lệ 10 mg/12,5 mg.

5. Cách dùng, liều dùng:

- Liều thông thường là một viên, dùng một lần/ngày. Cũng như các thuốc khác dùng 1 lần duy nhất/ngày, Phabaleno 10/12,5 nên được uống vào cùng 1 thời điểm trong ngày.
- Nói chung, nếu không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn trong thời gian 2 – 4 tuần ở liều điều trị này thì có thể tăng liều lên hai viên, 1 lần/ngày.

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận:

- Thiazid có thể không phải là thuốc lợi tiểu phù hợp cho bệnh nhân suy thận và không hiệu quả ở mức độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (suy thận trung bình hoặc nặng).
- Phabaleno không được dùng cho điều trị khởi đầu ở bệnh nhân suy thận.
- Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 80 ml/phút, Phabaleno 10/12,5 có thể được dùng nhưng chỉ sau khi đã điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng của phối hợp thuốc.
- Liều khởi đầu lisinopril được đề nghị khi sử dụng đơn lẻ ở bệnh nhân suy thận nhẹ là 5 – 10 mg.

Điều trị bằng lợi tiểu trước đó:

- Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra sau liều khởi đầu Phabaleno 10/12,5. Điều này dễ xảy ra ở bệnh nhân bị giảm thể tích nước và/hoặc chất điện giải do điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó. Nên ngưng điều trị bằng thuốc lợi tiểu 2 – 3 ngày trước khi dùng Phabaleno

10/12,5. Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, thì chỉ nên bắt đầu điều trị riêng lẻ bằng lisinopril với liều 5 mg.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

- Tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được xác lập.

Sử dụng thuốc ở người cao tuổi:

- Không cần điều chỉnh liều.
- Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng phối hợp lisinopril và hydrochlorothiazid cho hiệu quả và dung nạp thuốc tương đương ở người lớn tuổi và người trẻ bị tăng huyết áp.
- Với khoảng liều dùng hàng ngày từ 20 mg đến 80 mg, lisinopril cho hiệu quả tương đương ở bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp (≥ 65 tuổi) và bệnh nhân tăng huyết áp không thuộc nhóm người cao tuổi. Ở bệnh nhân cao tuổi bị tăng huyết áp, đơn trị liệu lisinopril có hiệu quả trong việc làm giảm huyết áp tâm trương tương đương với đơn trị liệu bằng hydrochlorothiazid hoặc atenolol. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tuổi tác không ảnh hưởng lên sự dung nạp lisinopril.

6. Chống chỉ định:

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với lisinopril hoặc hydrochlorothiazid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển trước đây và bệnh nhân phù mạch do di truyền hay vô căn.
- Bệnh nhân nhạy cảm với các thuốc dẫn xuất của sulfonamid.
- Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút).
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Dùng phối hợp với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường (típ I hoặc II) hoặc bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng ($\text{GFR} < 60\text{ml/phút/1,73m}^2$).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố

Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng hydrochlorothiazid kéo dài làm tăng nguy cơ mắc ung thư da không tế bào hắc tố. Tuy nhiên, do còn nhiều hạn chế trong việc nghiên cứu, phát hiện này chưa thực sự chắc chắn do thiếu bằng chứng.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố. Họ nên được khuyên nên thường xuyên kiểm tra da để kịp thời phát hiện tổn thương mới hoặc thay đổi các tổn thương da hiện có và báo cáo với cho cán bộ y tế biết.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid được khuyến cáo nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, tránh sử dụng thiết bị chiếu tia UV và bảo vệ da (ví dụ: sử dụng kem chống nắng có SPF 30 trở lên, quần áo và mũ) khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời để giảm thiểu nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố.

Các lựa chọn thay thế cho hydrochlorothiazid có thể được xem xét cho những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc ung thư da không tế bào hắc tố (ví dụ: làn da sáng màu, có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị ung thư da hoặc đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch).

Hạ huyết áp và mất cân bằng nước/điện giải

Cũng như tất cả các thuốc điều trị huyết áp khác, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra trên một số bệnh nhân. Điều này hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng nhưng dễ xảy ra khi có sự mất cân bằng nước hoặc điện giải như giảm thể tích tuần hoàn, hạ natri huyết, tình trạng kiềm hóa do hạ clorin máu, hạ magnesi hay kali máu xảy ra do dùng thuốc lợi tiểu trước đây, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân máu, nôn hoặc tiêu chảy tái đi tái lại. Đánh giá định kỳ nồng độ điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện ở những bệnh nhân này ở trong khoảng thời gian thích hợp.

Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ huyết áp triệu chứng, việc khởi đầu điều trị và điều chỉnh liều cần được giám sát chặt chẽ.

Cần chú ý đặc biệt khi điều trị các bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hay bệnh mạch máu não vì hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay tai biến mạch máu não.

Khi bị hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và, nếu cần, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo. Sau khi hồi phục thể tích máu và huyết áp, có thể giảm liều điều trị hoặc sử dụng từng thành phần riêng của phối hợp thuốc.

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, Phabaleno 10/12,5 nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân hẹp động mạch chủ hoặc bệnh lý cơ tim phì đại.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron với các thuốc chứa aliskiren

Không khuyến cáo sử dụng lisinopril kết hợp với aliskiren gây ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron do tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (kể cả suy thận cấp).

Không nên dùng chung các thuốc ức chế men chuyển với thuốc chặn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân đái tháo đường.

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

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, thận trọng khi sử dụng lisinopril ở bệnh nhân bị hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng chảy thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Tổn thương chức năng thận

Thuốc lợi tiểu thiazid có thể không thích hợp ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận và không có hiệu quả đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (suy thận vừa hoặc nặng).

Không nên dùng lisinopril/hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≤ 80 ml/phút cho đến khi đã điều chỉnh liều theo từng thành phần riêng của phối hợp thuốc.

Ở bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể làm xấu hơn tình trạng thận của bệnh nhân. Suy thận cấp có hồi phục đã được báo cáo.

Đã quan sát thấy tăng urê máu và creatinin huyết thanh có hồi phục xảy ra khi dùng thuốc ức chế men chuyển cho bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên trên 1 thận độc nhất. Đặc biệt thường xảy ra trên bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch thận sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận. Những bệnh nhân này cần được điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp và điều chỉnh liều thận trọng. Theo dõi chức năng thận trong vài tuần đầu điều trị bằng lisinopril/hydrochlorothiazid.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có dấu hiệu bệnh thận rõ ràng trước đó, sử dụng lisinopril phối hợp với thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nhẹ và thoáng qua urê máu và creatinin huyết thanh. Có thể phải giảm liều và/hoặc ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu và/hoặc lisinopril.

Suy gan

Thận trọng khi sử dụng thiazid ở bệnh nhân suy gan hoặc bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ trên cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Bệnh nhân đang dùng lisinopril/hydrochlorothiazid bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt nên ngừng sử dụng lisinopril/hydrochlorothiazid và cần được theo dõi y tế phù hợp.

Phẫu thuật/gây mê

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

Ảnh hưởng lên nội tiết và chuyển hóa

Thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc điều trị đái tháo đường, kể cả insulin.

Thiazid có thể làm giảm tiết calci niệu, gây tăng nhẹ và từng hồi nồng độ calci huyết thanh. Tăng calci huyết đáng kể có thể là biểu hiện của cường tuyến cận giáp không có triệu chứng. Nên ngừng thiazid trước khi thực hiện các thử nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể do điều trị bằng lợi tiểu thiazid.

Thiazid có thể thúc đẩy tình trạng cường uric máu và/hoặc bệnh gout ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, lisinopril có thể làm tăng acid uric niệu và vì vậy có thể làm giảm tác động cường uric máu của hydrochlorothiazid.

Tăng kali máu

Tăng kali máu đã xảy ra trên một số bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế men chuyển, kể cả lisinopril. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu tiến triển gồm: bệnh nhân suy thận, bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali hoặc các thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh (heparin, sự kết hợp trimethoprim/

sulfamethoxazol). Nếu việc sử dụng các thuốc nói trên là cần thiết, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân.

Quá mẫn /Phù mạch

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

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

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

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không do thuốc ức chế men chuyển có thể có nguy cơ bị phù mạch nhiều hơn khi dùng thuốc ức chế men chuyển.

Ở những bệnh nhân có hay không có tiền sử dị ứng hoặc ở bệnh nhân bị hen phế quản thì khi dùng thiazid phản ứng quá mẫn có thể xảy ra. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống có thể trầm trọng hay bộc phát đã được báo cáo trên vài trường hợp dùng thiazid.

Chứng tộc

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

Giải mẫn cảm

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

Bệnh nhân thẩm phân máu

Lisinopril/hydrochlorothiazid không chỉ định cho bệnh nhân suy thận đang thẩm phân. Các phản ứng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân đang được thẩm phân máu theo một số phương thức (ví dụ với màng thẩm phân có tốc độ thẩm phân cao AN 69 và trong khi ly trích lipoprotein tỷ

trọng thấp (LDL) bằng dextran sulfat) và điều trị đồng thời với một thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân này, cần xem xét việc sử dụng 1 loại màng thẩm phân khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Lithi

Sử dụng phối hợp chất ức chế ACE và lithi thường không được khuyến cáo.

Xét nghiệm kháng doping

Thành phần hydroclorothiazid trong thuốc có thể cho kết quả dương tính trong xét nghiệm kháng doping.

Ho

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

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chống chỉ định Phabaleno cho phụ nữ có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Không khuyến cáo dùng Phabaleno trong ba tháng đầu của thai kỳ. Khi phát hiện ra đã có thai, phải ngừng lisinopril càng sớm càng tốt.

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây tử vong và gây bệnh cho bào thai và trẻ sơ sinh khi dùng cho thai phụ vào 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Sử dụng thuốc ức chế men chuyển giai đoạn này gây tổn hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh bao gồm hạ huyết áp, suy thận, tăng kali máu và/hoặc thiếu sản sọ ở trẻ sơ sinh. Thiếu ối ở mẹ, có lẽ là biểu hiện của giảm chức năng thận ở thai nhi, đã từng xảy ra và có thể dẫn đến co rút chi, biến dạng sọ mặt và thiếu sản phổi.

Các tác dụng không mong muốn trên phôi và bào thai dường như không phải là do sự tiếp xúc thuốc ức chế men chuyển trong lòng tử cung ở 3 tháng đầu thai kỳ. Một nghiên cứu dịch tễ học hồi cứu đã cho rằng tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể dẫn đến tăng nguy cơ dị tật, đặc biệt trên hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương.

Không nên sử dụng thường xuyên thuốc lợi tiểu ở thai phụ khỏe mạnh và thuốc gây nguy hại không cần thiết lên mẹ và thai nhi như bệnh vàng da ở trẻ sơ sinh và bào thai, giảm tiểu cầu và các phản ứng không mong muốn khác có thể xảy ra giống như ở người lớn.

Nếu lisinopril được dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ, phải báo cho bệnh nhân biết những tai biến có thể xảy ra cho thai nhi. Nếu dùng Phabaleno trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ, nên siêu âm nhiều lần để đánh giá môi trường trong buồng ối. Bệnh nhân và thầy thuốc phải biết rằng thiếu ối có thể chưa xuất hiện cho tới khi thai nhi đã có các tổn thương kéo dài không thể hồi phục.

Trẻ nhũ nhi mà người mẹ có thể dùng lisinopril phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp, thiếu máu và tăng kali huyết. Lisinopril đi qua nhau thai, đã được loại khỏi tuần hoàn trẻ sơ

sinh bằng thẩm phân phúc mạc với một số lợi ích về mặt lâm sàng và trên lý thuyết có thể lấy ra được bằng truyền máu thay thế. Không có kinh nghiệm trong việc loại bỏ hydrochlorothiazid, cũng qua nhau thai, ra khỏi tuần hoàn trẻ sơ sinh.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa rõ lisinopril có được tiết vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên một lượng nhỏ hydrochlorothiazid đi qua sữa mẹ. Liều cao thiazid làm tăng bài niệu có thể ức chế sự sản xuất sữa. Vì hydrochlorothiazid có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng ở trẻ nhũ nhi, cần phải tính toán tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ để quyết định là ngưng cho trẻ bú hay ngưng dùng Phabaleno.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chóng mặt hoặc mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng liệu pháp hạ huyết áp.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

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

Tác động mất kali của thuốc lợi tiểu thiazid thường giảm do tác động giữ kali của lisinopril. Sử dụng các thuốc bổ sung kali, thuốc giữ kali hay các chất thay thế muối có chứa kali, đặc biệt ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận, có thể làm tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu việc dùng phối hợp lisinopril/hydrochlorothiazid với bất kỳ các thuốc nào đã trình bày ở trên được cho là cần thiết, thì cần sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Lithi

Nói chung, lithi không nên dùng chung với thuốc lợi tiểu hay thuốc ức chế men chuyển. Các thuốc này làm giảm độ thanh thải của lithi qua thận và làm tăng cao nguy cơ gây độc tính của lithi. Trước khi sử dụng các chế phẩm có lithi cần tham khảo thông tin ghi toa của các chế phẩm này.

Các thuốc khác

Indomethacin có thể làm giảm hiệu lực điều trị tăng huyết áp khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid và lisinopril. Ở một số bệnh nhân có tổn thương chức năng thận đang được điều trị với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), việc sử dụng đồng thời với lisinopril có thể dẫn đến sự giảm chức năng thận nhiều hơn.

Thiazid có thể làm tăng đáp ứng với tubocurarin.

Các thuốc trị tăng huyết áp khác: khi kết hợp với lisinopril/hydrochlorothiazid có thể gây tụt huyết áp cộng hợp.

Tương kỵ thuốc

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

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong các thử nghiệm lâm sàng

Lisinopril/hydrochlorothiazid thường được dung nạp tốt. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, thoáng qua và đa số các trường hợp không cần phải ngừng điều trị. Những tác dụng phụ đã được ghi nhận với lisinopril/hydrochlorothiazid cũng tương tự như các tác dụng phụ đã được báo cáo của riêng lisinopril hoặc hydrochlorothiazid.

Một trong các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trên lâm sàng là chóng mặt, thường đáp ứng cải thiện bằng cách giảm liều và hiếm khi phải ngưng dùng thuốc.

Các tác dụng không mong muốn khác như nhức đầu, ho, mệt mỏi và hạ huyết áp kể cả hạ huyết áp tư thế.

Sau khi thuốc đã được lưu hành

Các tác dụng không mong muốn sau đã được quan sát và ghi nhận trong khi điều trị bằng lisinopril/hydrochlorothiazid với tần suất xảy ra như sau: rất thường gặp ($1/10 \leq \text{ADR}$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ người), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$ người), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1000$ người), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$ người)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

- Hiếm gặp: Thiếu máu.
- Rất hiếm: Suy tủy xương, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

- Hiếm gặp: Bệnh gout.
- Rất hiếm: Tăng đường huyết, hạ kali máu, tăng urê máu, tăng kali máu.

Rối loạn hệ thần kinh và tâm thần

- Thường gặp: chóng mặt, nhức đầu, dị cảm.

Rối loạn tim-mạch

- Thường gặp: tác động tư thế (kể cả hạ huyết áp).
- Ít gặp: đánh trống ngực.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

- Thường gặp: ho.

Rối loạn tiêu hóa

- Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Ít gặp: khô miệng.
- Hiếm gặp: viêm tụy.
- Rất hiếm: phù mạch tại ruột.

Rối loạn gan-mật

- Rất hiếm: viêm gan (viêm tế bào gan hoặc viêm gan ứ mật), vàng da, suy gan. Trên một số rất hiếm bệnh nhân, viêm gan tiến triển thành suy gan đã được ghi nhận. Khi bệnh nhân dùng

lisinopril/hydrochlorothiazid bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt, nên ngưng thuốc và theo dõi y khoa thích hợp.

Rối loạn da và mô dưới da

- Thường gặp: nổi mẩn.
- Hiếm gặp: quá mẫn/phù thần kinh-mạch: phù thần kinh-mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.
- Phức hợp triệu chứng đã được ghi nhận và có thể bao gồm một hoặc nhiều triệu chứng sau đây:
 - Sốt, viêm mạch máu, đau cơ, đau khớp/viêm khớp, kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính, tăng vận tốc lắng máu (ESR), tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu, nổi mẩn, nhạy cảm ánh sáng hoặc các biểu hiện khác ở da có thể xảy ra.

Rối loạn cơ-xương, mô liên kết và xương

- Thường gặp: chuột rút.
- Hiếm gặp: yếu cơ.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

- Ít gặp: bất lực.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ

- Thường gặp: mệt mỏi, suy nhược.
- Ít gặp: khó chịu vùng ngực.

Các kết quả xét nghiệm

- Thường gặp: tăng urê máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng men gan, giảm hemoglobin.
- Ít gặp: giảm hematocrit.
- Hiếm gặp: tăng bilirubin huyết thanh.

Các tác dụng phụ khác, ghi nhận do từng thành phần riêng lẻ, được xem như các tác dụng phụ có thể gặp do lisinopril/hydrochlorothiazid là:

Hydrochlorothiazid:

- Biếng ăn, kích thích dạ dày, táo bón, vàng da (vàng da ứ mật trong gan), viêm tụy, viêm tuyến nước bọt, chóng mặt, nhiễm sắc tố vàng, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, ban xuất huyết, nhạy cảm ánh sáng, nổi mề đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch da), sốt, suy hô hấp kể cả viêm phổi và phù phổi, phản ứng phản vệ, tăng đường huyết, đường niệu, tăng acid uric máu, mất cân bằng điện giải như hạ natri máu, co thắt cơ, bồn chồn, nhìn mờ thoáng qua, suy thận, rối loạn chức năng thận và viêm thận mô kẽ.

Lisinopril:

- Nhồi máu cơ tim hay tai biến mạch máu não có thể do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao, nhịp tim nhanh, đau bụng và không tiêu, rối loạn tâm trạng, rối loạn tâm thần và

chóng mặt có thể xảy ra; cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, rối loạn vị giác và rối loạn giấc ngủ cũng được ghi nhận; co thắt phế quản, viêm mũi, viêm xoang, rụng tóc, mề đay, đồ mồ hôi, ngứa, vảy nến và rối loạn da nặng (bao gồm bệnh pemphigut, hoại tử biểu bì, hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng) đã được ghi nhận; hạ natri máu, urê huyết, thiếu niệu/vô niệu, rối loạn chức năng thận, suy thận cấp, viêm tụy. Hiếm gặp các trường hợp thiếu máu tán huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Lisinopril

- Ho (chiếm tỷ lệ 5 – 20% người bệnh): Thường gặp trong tuần đầu điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị, đôi khi phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn này có thể do thuốc gián tiếp gây tích lũy bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin ở phổi, sẽ mất trong vòng vài ngày sau khi ngừng lisinopril.
- Phù mạch (chiếm tỉ lệ 0,1 – 0,2% người bệnh): Biểu hiện là người bệnh nhanh chóng bị sưng phồng mũi, miệng, họng, môi, thanh quản, thanh môn và phù lưỡi; tác dụng không mong muốn này thường không liên quan tới liều dùng và gần như luôn luôn xảy ra trong tuần đầu điều trị, thường là trong vài giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phù mạch có thể dẫn tới tắc nghẽn đường hô hấp, suy hô hấp, thậm chí gây tử vong. Mặc dù cơ chế tác dụng chưa biết rõ nhưng có thể do tích lũy bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin, do cảm ứng tự kháng thể đặc hiệu của mô hoặc do ức chế yếu tố bất hoạt bổ thể 1-esterase. Khi thấy các triệu chứng phù mạch xảy ra phải ngừng lisinopril ngay lập tức, tác dụng không mong muốn này sẽ mất dần sau vài giờ. Trường hợp cấp cứu phải dùng adrenalin, thuốc kháng histamin, và/hoặc corticoid để điều trị.
- Đau ngực thường kèm với hạ huyết áp nặng.
- Hạ huyết áp: Thường xảy ra khi dùng liều đầu tiên ở người bệnh có tăng hoạt tính renin huyết tương. Cần phải thận trọng về tác dụng này ở người bệnh ăn ít muối, người bệnh đang điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp và người bệnh bị suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này nên khởi đầu điều trị với liều rất thấp hoặc tăng ăn muối và ngừng thuốc lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị.
- Tăng kali huyết: Lisinopril gây tăng kali huyết ở người bệnh suy thận, người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, dùng các chất bổ sung kali, dùng thuốc chẹn beta hoặc dùng các thuốc chống viêm không steroid.
- Protein niệu thường xảy ra với người bệnh suy thận.
- Ban da (rất sần, mề đay): Thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc trường hợp nặng thì nên dùng một thuốc kháng histamin.

- Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt thường gặp ở người bệnh suy thận hoặc bệnh collagen mạch. Giảm tiểu cầu trung tính dường như liên quan đến liều dùng và có thể bắt đầu xuất hiện trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Hydrochlorothiazid

- Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.
- Người bệnh có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cần bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.
- Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.
- Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

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

12. Quá liều và cách xử trí

Không có thông tin đặc hiệu về điều trị quá liều lisinopril/hydrochlorothiazid. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ là chủ yếu. Nên ngưng điều trị bằng lisinopril/hydrochlorothiazid và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp điều trị tùy thuộc vào bản chất và mức độ trầm trọng của các triệu chứng. Biện pháp chủ yếu là ngăn cản sự hấp thu và tăng bài tiết thuốc.

Lisinopril: Thường gặp nhất của việc dùng quá liều là tụt huyết áp, rối loạn điện giải và suy thận. Nếu xảy ra tụt huyết áp nặng nên đặt bệnh nhân ở vị trí chống sốc và nhanh chóng truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Nên xem xét việc điều trị bằng angiotensin II (nếu có sẵn). Có thể loại các chất ức chế men chuyển ra khỏi hệ tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu. Nên tránh sử dụng màng thẩm phân polyacrylonitrile có tốc độ thẩm phân cao. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ creatinin và chất điện giải trong huyết thanh.

Hydrochlorothiazid: Dấu hiệu và triệu chứng thông thường nhất là do suy giảm về điện giải (hạ kali máu, hạ clorid máu, hạ natri máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu có dùng kèm thuốc trợ tim digitalis, tình trạng hạ kali máu có thể gây nên loạn nhịp tim.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Lisinopril và lợi tiểu.

Mã ATC: C09B A 03

Lisinopril/hydrochlorothiazid là một sản phẩm phối hợp liều cố định chứa lisinopril, một chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), và hydrochlorothiazid, thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Cả 2 thành phần đều có tác động tối ưu và tác động cộng hợp hạ huyết áp.

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

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

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu và điều trị tăng huyết áp. Nó ảnh hưởng đến cơ chế của sự tái hấp thu chất điện giải ở ống lượn xa và làm tăng sự bài tiết natri và clorid với lượng tương đương nhau. Tăng bài tiết natri niệu có thể đi kèm với sự mất kali và bicarbonat. Cơ chế của tác động điều trị tăng huyết áp của thiazid chưa được biết. Thiazid thường không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường.

14. Đặc tính dược động học:

Việc dùng đồng thời lisinopril và hydrochlorothiazid có ít hoặc không có ảnh hưởng trên khả dụng sinh học của mỗi thuốc. Viên thuốc phối hợp 2 thành phần thì cân bằng sinh học như là dùng đồng thời 2 thành phần riêng lẻ.

Lisinopril

Hấp thu

Sau một liều uống lisinopril, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt đến trong 7 giờ, mặc dù thuốc có khuynh hướng đạt đến nồng độ đỉnh trong máu chậm hơn ở các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu, độ hấp thu trung bình của lisinopril xấp xỉ 25%, với sự biến thiên giữa các bệnh nhân (6-60%) ở tất cả các liều lượng được đánh giá (5-80 mg). Độ khả dụng sinh học tuyệt đối giảm khoảng 16% ở bệnh nhân suy tim. Sự hấp thu của lisinopril không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong ống tiêu hóa.

Phân bố

Lisinopril hình như không gắn với các protein trong huyết thanh ngoài men chuyển angiotensin trong máu (ACE). Nghiên cứu trên chuột cho thấy lisinopril rất ít đi qua hàng rào máu não.

Thải trừ

Lisinopril không bị chuyển hóa và được bài tiết dưới dạng không đổi chủ yếu qua nước tiểu. Khi dùng liều lặp lại, lisinopril có thời gian bán hủy có hiệu quả do tích lũy thuốc là 12,6 giờ. Độ

thanh thải của lisinopril ở người khỏe mạnh là khoảng 50 ml/phút. Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm dần cho thấy một giai đoạn cuối kéo dài mà không góp phần vào sự tích lũy thuốc. Giai đoạn cuối này có thể biểu hiện bằng việc gắn kết bão hòa với ACE và không tỷ lệ với liều lượng.

Bệnh nhân suy gan

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

Bệnh nhân suy thận

Tổn thương chức năng thận làm giảm thải trừ lisinopril vốn được tiết qua thận nhưng sự giảm này chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi mà độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin 30-80 ml/phút, AUC trung bình chỉ tăng lên 13%, trong khi AUC trung bình tăng gấp 4-5 lần ở bệnh nhân có hệ số thanh thải 5-30 ml/phút.

Lisinopril có thể được loại ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân. Trong 4 giờ thẩm phân máu, nồng độ lisinopril trong huyết tương giảm trung bình khoảng 60% với độ thanh thải thẩm phân trong khoảng 40 và 55 ml/phút.

Bệnh nhân suy tim

So với người khỏe mạnh, bệnh nhân suy tim có mức tiếp xúc của lisinopril lớn hơn (AUC tăng trung bình 125%), nhưng hấp thu giảm khoảng 16% dựa trên lượng thuốc lisinopril trong nước tiểu.

Người cao tuổi

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

Hydrochlorothiazid:

Khi theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương ít nhất 24 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương được ghi nhận là thay đổi từ 5,6 đến 14,8 giờ. Tối thiểu là 61% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Sau khi uống thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid, sự bài niệu bắt đầu trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 4 giờ và kéo dài từ 6-12 giờ.

Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não.

15. Qui cách đóng gói

Hộp 01 vỉ x vỉ 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.