

|                                                                                   |         |                      |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|-------------|
|  | PHẦN I: | TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH  | Trang 1/ 17 |
|                                                                                   | 4.      | TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG |             |
| APISICAR 5/10                                                                     |         |                      |             |

Ngày 11... tháng 11... năm 2024

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc **APISICAR 5/10**

*“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”*

*“Để xa tầm tay trẻ em”*

**THÀNH PHẦN VÀ CÔNG THỨC THUỐC**

**Thành phần dược chất:**

Amlodipine ..... 5 mg

*(Tương đương 6,93 mg amlodipine besilate)*

Lisinopril ..... 10 mg

*(dưới dạng lisinopril dihydrate)*

**Thành phần tá dược:** microcrystalline cellulose 101, microcrystalline cellulose 112, sodium starch glycolate (loại A), colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

**DẠNG BẢO CHẾ**

- Viên nén.
- Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

**CHỈ ĐỊNH**

**APISICAR 5/10** được chỉ định:

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

**CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

**Cách dùng:**

- Thuốc dùng đường uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc nên có thể dùng thuốc trước, trong hoặc sau bữa ăn.

**Liều dùng:**

- Liều khuyến cáo là 1 viên mỗi ngày. Liều tối đa là 1 viên mỗi ngày.
- **APISICAR 5/10** chỉ được chỉ định ở bệnh nhân với liều duy trì tối ưu là 10 mg lisinopril và 5 mg amlodipine sau khi chuẩn độ liều.

**Với người bệnh suy thận:**

- Để tìm 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. Cần theo dõi chức năng thận, mức kali và natri huyết thanh trong quá trình điều trị bằng **APISICAR 5/10**. Khi chức năng thận suy giảm, cần ngừng dùng **APISICAR 5/10** và thay bằng điều trị từng thành phần riêng rẽ đã được định liều đầy đủ. Amlodipine không thể thẩm phân được.

**Với người bệnh suy gan:**

- Quá trình đào thải amlodipine có thể kéo dài ở người bệnh suy gan. Không xác định được liều khuyến cáo chính xác cho những đối tượng này, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc này cho người bệnh suy gan.
- Dược động học của amlodipine chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng. Amlodipine cần được bắt đầu với liều thấp nhất và chỉnh liều từ từ ở bệnh nhân suy gan nặng.

**Dùng thuốc cho trẻ em và trẻ vị thành niên:**

- Không khuyến cáo dùng **APISICAR 5/10** 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:**

- Cần thận trọng khi điều trị cho người bệnh cao 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 riêng rẽ lisinopril và amlodipine.

*Nếu người bệnh quên uống thuốc, hãy uống thuốc ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống của liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên.*

*Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng thuốc.*

*Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.*

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với lisinopril hoặc với bất kỳ thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.
- 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 nặng.
- Sốc (bao gồm cả sốc tim).
- Tiền sử phù mạch liên quan đến việc sử dụng trước đó các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.
- Phù mạch do di truyền hoặc tự phát.
- Tắc nghẽn rõ rệt về huyết động ở đường ra của tâm thất trái (hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại).
- Suy tim huyết động không ổn định sau nhồi máu cơ tim cấp tính (trong 28 ngày đầu tiên).
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời **APISICAR 5/10** với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ( $GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ )
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

**Hạ huyết áp triệu chứng :**

- Hiếm gặp hạ huyết áp triệu chứng ở những bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Với những bệnh nhân tăng huyết áp dùng lisinopril hạ huyết áp có thể xảy ra nếu bệnh nhân bị thiếu hụt thể tích ví dụ do dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, lọc máu, tiêu chảy hoặc nôn mửa, hoặc bị tăng huyết áp phụ thuộc renin nặng.
- Ở bệnh nhân suy tim có hoặc không kèm suy thận, đã có quan sát thấy hạ huyết áp triệu chứng. Điều này có khả năng nhiều nhất xảy ra ở những bệnh nhân có mức độ suy tim nặng hơn, như là hệ quả của việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu, hoặc suy chức năng thận. Với những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp triệu chứng, cần theo dõi chặt chẽ việc khởi trị và điều chỉnh liều. Lưu ý tương tự với những bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não mà khi hạ huyết áp quá mức có thể dẫn tới nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

- Nếu xảy ra hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thì truyền tĩnh mạch dung dịch muối thông thường. Một phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho những liều tiếp theo, có thể cho bệnh nhân dùng những liều tiếp theo mà không có trở ngại gì một khi tăng thể tích và huyết áp đã tăng lên.
- Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hay thấp, tình trạng hạ huyết áp hệ thống hơn nữa có thể xảy ra với lisinopril. Hiệu ứng này có thể dự đoán được và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp trở nên có triệu chứng, có thể cần giảm liều hoặc ngưng dùng lisinopril.

**Hạ huyết áp trong nhồi máu cơ tim cấp:**

- Điều trị với lisinopril không được khởi đầu trên những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp mà có nguy cơ bị rối loạn huyết động học trầm trọng hơn sau khi điều trị với thuốc giãn mạch. Đây là những bệnh nhân có huyết áp tâm thu  $\leq 100$  mmHg hoặc người bị sốc tim. Trong vòng 3 ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim, nên giảm liều nếu huyết áp tâm thu  $\leq 120$  mmHg. Cần giảm liều duy trì xuống 5 mg hoặc tạm thời xuống 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu  $\leq 100$  mmHg. Nếu hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg kéo dài hơn 1 giờ) phải ngừng dùng lisinopril.

**Người bệnh hẹp động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại :**

- Giống như các thuốc ức chế enzyme chuyển khác, cần thận trọng sử dụng lisinopril với những người bệnh bị hẹp van hai lá và tắc nghẽn đường ra của thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

**Suy chức năng thận:**

- Trong những trường hợp suy thận (độ thanh thải  $< 80$  mL /phút), liều dùng lisinopril ban đầu được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và sau đó là theo khả năng đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Nồng độ kali huyết và creatinin cần được giám sát thường xuyên trong thực hành y khoa thông thường ở những bệnh nhân này.
- Với những bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp, sau liều đầu của thuốc ức chế enzyme chuyển có thể dẫn tới tình trạng tổn thương chức năng thận nặng thêm. Suy thận cấp, thường là có thể hồi phục, đã được ghi nhận trong trường hợp này.
- Ở một số bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận của thận đơn độc, được điều trị với thuốc ức chế enzyme chuyển, người ta ghi nhận có sự tăng urê huyết và creatinin huyết thanh, thường sẽ hồi phục khi ngừng điều trị. Điều này đặc biệt có khả năng xảy ra ở bệnh nhân suy thận. Nếu tăng huyết áp do hẹp động mạch thận cũng hiện diện thì sẽ tăng nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận. Ở những bệnh nhân này, nên khởi trị ở liều thấp dưới sự giám sát chặt chẽ và điều chỉnh liều cẩn thận. Vì việc điều trị với các thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần gây ra tình trạng nói trên, nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu tiên điều trị với lisinopril.
- Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có bệnh mạch thận rõ ràng từ trước đã xuất hiện tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt là khi dùng đồng thời lisinopril với thuốc lợi tiểu. Điều này thường có khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân đang bị suy thận trước đó. Có thể cần giảm liều và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu hoặc lisinopril.
- Trong nhồi máu cơ tim cấp tính, không nên điều trị khởi đầu với lisinopril ở bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng thận, nghĩa là nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 177 micromol/ L và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/ 24 giờ. Nếu rối loạn chức năng thận tiến triển trong suốt quá trình điều trị với lisinopril (nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá 265 micromol/ L hay gấp đôi so với trị số trước khi điều trị) thì nên xem xét việc ngừng dùng lisinopril.

**Quá mẫn, phù mạch:**

- Hiếm gặp quá mẫn, phù mạch ở mắt, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản ở những bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế enzyme chuyển, kể cả lisinopril. Điều đó có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong suốt thời gian điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng lisinopril ngay lập tức và tiến hành theo dõi và điều trị thích hợp để đảm bảo rằng các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn trước khi cho bệnh nhân xuất viện. Ngay cả trong trường hợp chỉ sưng lưỡi, không có suy hô hấp, bệnh nhân cần được tiếp tục theo dõi bởi vì việc điều trị bằng kháng histamin và corticoid có thể là chưa đủ.

- Rất hiếm báo cáo về các ca tử vong do phù mạch có liên quan đến phù thanh quản hoặc phù nề lưỡi. Những bệnh nhân có bệnh lý liên quan đến lưỡi, thanh môn, hoặc thanh quản có khả năng bị tắc nghẽn đường thở khi điều trị, đặc biệt là những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật đường thở. Trong trường hợp này, điều trị cấp cứu cần được tiến hành 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 enzym chuyển gây phù mạch ở người da đen với tỉ lệ cao hơn ở người có màu da khác. Những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không do sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển có thể tăng nguy cơ bị phù mạch khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

**Phản ứng phản vệ ở người bệnh đang được thẩm tách máu:**

- Đã gặp sốc phản vệ ở người bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển 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):**

- Hiếm khi gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển trong thời gian gan tách LDL-cholesterol bằng dextran sulphate. Có thể tránh được các phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển trước mỗi lần gan tách.

**Giải mẫn cảm**

- Đôi khi xảy ra phản ứng phản vệ ở người bệnh dùng thuốc ức chế enzym chuyển trong thời gian giải mẫn cảm nọc của bộ cánh màng (ví dụ nọc độc loài Hymenoptera). Cũng ở những bệnh nhân này, các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm ngưng thuốc ức chế enzym chuyển, nhưng đã xuất hiện lại khi vô tình sử dụng thuốc trở lại.

**Suy gan**

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

**Giảm bạch cầu/ mất bạch cầu hạt**

- Rất hiếm gặp báo cáo về 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. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có yếu tố khác, giảm bạch cầu trung tính rất hiếm gặp. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt có thể hồi phục khi ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển.
- Cần hết sức thận trọng khi dùng lisinopril cho các bệnh nhân bị bệnh collagen mạch máu, điều trị miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamide, hay có sự kết hợp các yếu tố phức tạp này, nhất là bệnh nhân đang bị suy giảm chức năng thận. Một số bệnh nhân này có thể bị nhiễm trùng nghiêm trọng mà trong một vài trường hợp kháng sinh mạnh cũng không đáp ứng điều trị. Nếu sử dụng lisinopril ở những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm trùng.

**Phong toả kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)**

- Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo phong toả kép hệ RAA thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

- Nên cân nhắc sự cần thiết liệu pháp phong toả kép, phải có chuyên gia giám sát và kiểm tra thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.
- Không nên dùng chung thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân đái tháo đường.

#### **Chứng tộc**

- Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin gây phù mạch ở người da đen tỷ lệ cao hơn ở người có màu da khác. Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển khác, lisinopril có thể ít hiệu quả hạ áp hơn ở bệnh nhân da đen so với người có màu da khác, có thể là do những người da đen bị huyết áp cao thường có renin thấp.

#### **Ho:**

- Ho đã được báo cáo khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Đặc điểm chung là ho không tiến triển nhưng dai dẳng và khỏi ho khi ngừng điều trị. Ho do thuốc ức chế enzym chuyển cần được coi là một phần 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 nghi ngờ hạ áp xảy ra theo cơ chế này, có thể khắc phục bằng cách bù dịch.

#### **Tăng kali huyết**

- Tình trạng tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển, kể cả lisinopril. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết bao gồm người bệnh suy thận, đái tháo đường, hoặc dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hay chất thay thế muối ăn chứa kali hoặc những bệnh nhân dùng các thuốc gây 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.

#### **Bệnh nhân đái tháo đường**

- Ở những bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng thuốc uống hoặc insulin, cần kiểm tra đường huyết thường xuyên trong suốt tháng đầu tiên điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển.

#### **Lithium**

- Không khuyến cáo dùng Lithium đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển.

#### **Phụ nữ mang thai và cho con bú**

- Không nên tiến hành điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển được coi là thực sự cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai cần được chuyển sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã có dữ liệu chứng minh là an toàn trong thời kỳ mang thai. Khi được chẩn đoán có thai, cần dừng ngay việc điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.
- Không khuyến cáo dùng lisinopril trong thời kỳ cho con bú.

#### **Liên quan đến amlodipine**

- Hiệu quả và tính an toàn của amlodipine trong cơn tăng huyết áp chưa được xác định.

#### **Bệnh nhân suy tim**

- Bệnh nhân suy tim cần được điều trị một cách thận trọng. Trong nghiên cứu dài hạn, đối chứng với giả được trên bệnh nhân suy tim nặng (NYHA độ III và IV), tỷ lệ phù phổi được báo cáo cao hơn ở nhóm sử dụng amlodipine so với nhóm dùng giả được.

- Cần sử dụng thận trọng các thuốc chẹn kênh calci, bao gồm amlodipine, cho những bệnh nhân suy tim sung huyết, vì thuốc có thể gây tăng nguy cơ tai biến tim mạch và tỷ lệ tử vong trong tương lai.

#### **Sử dụng ở bệnh nhân suy chức năng gan**

- Thời gian bán thải của amlodipine kéo dài và giá trị AUC cao hơn ở bệnh nhân suy chức năng gan và chưa xác định được các khuyến cáo về liều dùng. Amlodipine nên được khởi đầu với liều thấp và thận trọng khi sử dụng, cả khi bắt đầu và khi tăng liều. Cần chỉnh liều từ từ và theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân suy gan nặng.

#### **Sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi**

- Với người cao tuổi, cần cẩn thận khi tăng liều.

#### **Sử dụng ở bệnh nhân suy thận**

- Amlodipine có thể được sử dụng với liều bình thường trên những bệnh nhân này. Những thay đổi về nồng độ amlodipine huyết tương không liên quan với mức độ suy thận. Amlodipine không thể thẩm phân được.

#### **Cảnh báo tá dược:**

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

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

#### **Thời kỳ mang thai**

- Việc sử dụng APISICAR 5/10 không được khuyến cáo 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 kinh nghiệm sử dụng lisinopril và amlodipine ở phụ nữ mang thai từ các nghiên cứu lâm sàng được kiểm chứng đầy đủ. Tuy nhiên, việc sử dụng cả hai hoạt chất trong thời kỳ mang thai là không được khuyến cáo hoặc có chống chỉ định (cho riêng từng thành phần cụ thể, xin xem bên dưới).
- Nếu chẩn đoán có thai, cần ngừng dùng ngay APISICAR 5/10 ngay và, nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.
- Không nên tiến hành điều trị với APISICAR 5/10 trong suốt thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với thuốc APISICAR 5/10 là thực sự cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai cần chuyển sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ.

#### **Liên quan đến lisinopril**

- Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ.
- Chống chỉ định thuốc ức chế enzym chuyển vào quý hai và quý ba của thai kỳ.
- Bằng chứng dịch tễ học liên quan tới nguy cơ gây quái thai khi phơi nhiễm thuốc ức chế enzym chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng tăng nguy cơ nhẹ. Trừ khi việc điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển được cân nhắc là thực sự cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai cần chuyển sang liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Nếu chẩn đoán có thai, cần ngừng ngay việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển và, nếu thích hợp nên bắt đầu với liệu pháp thay thế.
- Việc phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển trong quý hai và quý ba của thai kỳ được biết là gây độc cho bào thai người (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hoá sọ) và độc với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu có phơi nhiễm với thuốc ức chế enzyme chuyển từ quý hai của thai kỳ, thai phụ cần được khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã từng sử dụng thuốc ức chế enzyme chuyển cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

#### Liên quan đến amlodipine

- Tính an toàn của việc sử dụng amlodipine trong thai kỳ ở người chưa được xác lập.
- Trong nghiên cứu trên động vật, độc tính trên sinh sản được ghi nhận ở liều cao.
- Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai chỉ được khuyến cáo khi không có thuốc thay thế an toàn hơn và khi bản thân tình trạng bệnh đem lại nguy cơ cao hơn cho người mẹ và thai nhi.

#### Thời kỳ cho con bú:

- Do chưa có thông tin về việc sử dụng lisinopril và amlodipine trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng **APISICAR 5/10** trong giai đoạn này, các liệu pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn tốt hơn sẽ được cân nhắc, đặc biệt là khi nuôi con mới sinh hoặc trẻ sinh non.

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

- **APISICAR 5/10** có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (nhất là vào thời gian đầu điều trị).

#### Liên quan đến Lisinopril

- Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý khả năng chóng mặt hay mệt mỏi đôi khi xảy ra.

#### Liên quan đến amlodipine

- Amlodipine có thể ảnh hưởng ít hoặc tương đối tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Những bệnh nhân bị chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hay buồn nôn, có thể bị giảm khả năng phản ứng. Khuyến cáo cần thận trọng đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ THUỐC**

##### Tương tác liên quan tới lisinopril:

- **Phong toả kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):**

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, hoặc aliskiren liên quan tới tần suất bất gặp các tác dụng phụ thường xuyên hơn như tụt huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi chỉ dùng một thuốc tác động lên hệ RAA.

- **Thuốc lợi tiểu:**

Khi thêm một thuốc lợi tiểu vào phác đồ điều trị của bệnh nhân đang sử dụng lisinopril, tác dụng điều trị tăng huyết áp thường được cộng thêm. Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và đặc biệt là những bệnh nhân mới bắt đầu dùng thuốc lợi tiểu, có thể đôi khi bị tụt huyết áp quá mức khi dùng thêm lisinopril. Khả năng hạ huyết áp triệu chứng với lisinopril có thể được giảm thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với lisinopril.

- **Bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hay các chất thay thế muối ăn có chứa kali:**

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng kali huyết thường nằm trong giới hạn bình thường, nhưng đã gặp tăng kali huyết ở một vài bệnh nhân. Yếu tố nguy cơ tăng kali huyết bao gồm suy thận, đái tháo đường, hay sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối ăn có chứa kali. Việc sử dụng chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hay các chất thay thế muối ăn có chứa kali, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể dẫn tới sự gia tăng đáng kể kali huyết thanh. Khi lisinopril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu mất kali, tình trạng hạ kali do thuốc lợi tiểu gây ra có thể được cải thiện.

- **Lithium:**

Sự gia tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính có thể hồi phục đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium và thuốc ức chế enzyme chuyển. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng độc tính lithium sẵn có với thuốc ức chế enzyme chuyển. Việc sử dụng lisinopril với lithium không được khuyến cáo, nhưng nếu sự kết hợp là cần thiết, cần kiểm soát chặt chẽ nồng độ lithium huyết thanh.

- **Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm acid acetylsalicylic  $\geq 3g$ / ngày:**

Việc dùng thuốc NSAID lâu dài có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzyme chuyển. NSAID và thuốc ức chế enzyme chuyển gây tác động tăng kali huyết và có thể dẫn tới suy giảm chức năng thận. Những tác động này thường có thể hồi phục. Hiếm khi, xảy ra suy thận cấp, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương như người cao tuổi hoặc bị mất nước.

- **Các thuốc ức chế biểu hiện của protein mTOR (Mammalian target of rapamycin) hoặc các thuốc hoạt hoá plasminogen mô:**

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzyme chuyển với các thuốc thuốc ức chế mTOR (ví dụ temsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc các thuốc hoạt hoá plasminogen mô có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

- **Vàng:**

Phản ứng nitrioid (triệu chứng giãn mạch bao gồm đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt, hạ huyết áp, mà có thể rất nặng) sau khi tiêm vàng (ví dụ natri aurothiomalate) được báo cáo gặp phải thường xuyên hơn ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzyme chuyển.

- **Thuốc hạ áp khác:**

Khi sử dụng phối hợp các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của lisinopril. Sử dụng đồng thời với glyceryl trinitrat và các nitrat khác, hoặc thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

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

Sử dụng đồng thời các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, thuốc gây mê với thuốc ức chế enzyme chuyển có thể tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzyme chuyển.

- **Thuốc kích thích giao cảm:**

Thuốc kích thích giao cảm có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzyme chuyển.

- **Thuốc điều trị đái tháo đường:**

Các nghiên cứu dịch tễ gợi ý rằng việc dùng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển và các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết dẫn đến nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu của điều trị kết hợp và ở bệnh nhân suy thận.

- **Acid salicylic, các thuốc tiêu huyết khối, chẹn beta giao cảm, nitrat:**

Lisinopril có thể dùng đồng thời với các acid salicylic ( ở liều dùng cho tim), các thuốc tiêu huyết khối, chẹn beta giao cảm, nitrate.

#### **Tương tác liên quan tới amlodipine:**

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên amlodipine

- **Các chất ức chế CYP3A4:** Sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc ức chế CYP3A4 vừa hoặc mạnh (thuốc ức chế protease, thuốc kháng nấm nhóm azole, kháng sinh nhóm macrolide như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể sự phơi nhiễm với amlodipine. Sự thay đổi về mặt lâm sàng của những tham số dược động học này có thể rõ rệt hơn ở người già. Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều do đó có thể là cần thiết.
- **Các chất gây cảm ứng CYP3A4:** Không có sẵn dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của các chất gây cảm ứng CYP3A4 trên amlodipine. Việc sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ rifampicin, St.John's wort [*Hypericum perforatum*]) có thể làm giảm nồng độ amlodipine huyết thanh. Cần thận trọng khi phối hợp amlodipine với các chất gây cảm ứng CYP3A4. Không khuyến cáo sử dụng amlodipine với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm vì có thể làm tăng sinh khả dụng dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

- **Dantrolene (Tiêm truyền):** Ở động vật, rung thất gây tử vong và truy tìm mạch đã được ghi nhận có liên quan đến tăng kali huyết sau khi sử dụng verapamil và dantrolene truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, khuyến cáo tránh dùng đồng thời thuốc chẹn kênh calci như amlodipine cho những bệnh nhân nhạy cảm với chứng sốt cao ác tính và trong những liệu trình kiểm soát chứng sốt cao ác tính.
- **Ảnh hưởng của amlodipine trên các thuốc khác:** Tác dụng hạ huyết áp của amlodipine sẽ cộng thêm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc khác cũng có đặc tính điều trị tăng huyết áp. Trong các nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc, amlodipine không ảnh hưởng đến được động học của atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc cyclosporine.
- **Simvastatin:** Khi dùng đồng thời nhiều liều 10 mg amlodipine với 80 mg simvastatin dẫn đến tăng phơi nhiễm với simvastatin 77% so với dùng simvastatin đơn lẻ. Nên giới hạn liều simvastatin ở bệnh nhân sử dụng amlodipine xuống 20 mg/ ngày.

### TƯƠNG KÝ

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

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

- Trong một nghiên cứu lâm sàng (n=195), tần suất gặp 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%).
- Tần suất tác dụng phụ được định nghĩa như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000 < 1/100$ ); 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 báo cáo trong quá trình điều trị bằng lisinopril và amlodipine đơn độc:

| Hệ cơ quan                        | Tần suất | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril                                                                                                    | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine |
|-----------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết     | 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<br>Giảm bạch cầu              |
| Rối loạn hệ miễn dịch             | Rất hiếm | Rối loạn tự miễn                                                                                                                               | Phản ứng dị ứng                             |
| Rối loạn nội tiết                 | Hiếm     | Hội chứng tiết không thích đáng hormone chống bài niệu (SIADH)                                                                                 |                                             |
| Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng | Rất hiếm | Giảm glucose huyết                                                                                                                             | Tăng glucose huyết                          |

| Hệ cơ quan                           | Tần suất                                                            | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril                                                                                   | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine                                                                                                                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn tâm lý                      | Không thường gặp<br>Hiếm gặp<br>Chưa biết                           | Thay đổi tâm trạng, rối loạn giấc ngủ.<br>Rối loạn tâm thần.<br>Trầm cảm                                                      | Mất ngủ, thay đổi tâm trạng (bao gồm lo âu), trầm cảm.<br>Lẫn lộn.                                                                                                        |
| Rối loạn hệ thần kinh                | Thường gặp<br><br>Không thường gặp<br>Rất hiếm gặp<br><br>Chưa biết | Choáng váng, nhức đầu<br><br>Chóng mặt, dị cảm, loạn vị giác<br><br>Bất tỉnh                                                  | Ngủ gà, choáng váng, nhức đầu (đặc biệt khi nhức đầu điều trị).<br><br>Ngất, run, loạn vị giác, giảm xúc giác, dị cảm.<br><br>Tăng trương lực, bệnh thần kinh ngoại biên. |
| Rối loạn ở mắt                       | Không thường gặp                                                    |                                                                                                                               | Rối loạn thị giác (bao gồm cả song thị)                                                                                                                                   |
| Rối loạn ở tai và mê đạo             | Không thường gặp                                                    |                                                                                                                               | Ủ tai                                                                                                                                                                     |
| Rối loạn ở tim                       | Thường gặp                                                          |                                                                                                                               | Đánh trống ngực                                                                                                                                                           |
|                                      | Không thường gặp                                                    | Nhồi máu cơ tim có thể dẫn tới hạ huyết áp thứ phát quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao; tim đập nhanh; đánh trống ngực; |                                                                                                                                                                           |
|                                      | Rất hiếm gặp                                                        |                                                                                                                               | Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất, rung nhĩ)                                                                                         |
| Rối loạn ở mạch máu                  | Thường gặp                                                          | Giảm huyết áp tư thế đứng                                                                                                     | Cơn bừng đỏ                                                                                                                                                               |
|                                      | Không thường gặp                                                    | Tai biến mạch máu não có thể dẫn tới hạ huyết áp thứ phát quá mức ở những bệnh nhân nguy cơ cao, hiện tượng Raynaud           | Giảm huyết áp                                                                                                                                                             |
|                                      | Rất hiếm gặp                                                        |                                                                                                                               | Viêm mạch                                                                                                                                                                 |
| Rối loạn hô hấp ở ngực và trung thất | Thường gặp                                                          | Ho                                                                                                                            |                                                                                                                                                                           |
|                                      | Không thường gặp                                                    | Viêm mũi                                                                                                                      | Khó thở, viêm mũi                                                                                                                                                         |

| Hệ cơ quan                                 | Tần suất         | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril                                                                                         | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine                                                                          |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Rất hiếm gặp     | Có thắt phế quản, viêm phế nang dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin, viêm mũi xoang                                            | Ho                                                                                                                   |
| Rối loạn hệ tiêu hoá                       | Thường gặp       | Tiêu chảy, nôn                                                                                                                      | Đau bụng, buồn nôn                                                                                                   |
|                                            | Không thường gặp | Đau bụng, buồn nôn, khó tiêu                                                                                                        | Nôn, rối loạn tiêu hoá, thay đổi thói quen đại tiện (tiêu chảy và táo bón), khô miệng                                |
|                                            | Hiếm gặp         | Khô miệng                                                                                                                           |                                                                                                                      |
|                                            | Rất hiếm gặp     | Viêm tụy, phù mạch ruột                                                                                                             | Viêm tụy, viêm dạ dày, tăng sản lợi                                                                                  |
| Rối loạn gan mật                           | Rất hiếm         | Suy gan, viêm gan, vàng da ứ mật                                                                                                    | Viêm gan, vàng da                                                                                                    |
| Rối loạn ở da và mô dưới da                | Không thường gặp | Phát ban, ngứa                                                                                                                      | Rụng tóc lông, phát ban, ngoại ban, ban xuất huyết, thay đổi màu da, tăng tiết mồ hôi, ngứa                          |
|                                            | Hiếm gặp         | Bệnh vảy nến, mày đay, rụng lông tóc, quá mẫn, phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản                      |                                                                                                                      |
|                                            | Rất hiếm         | Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, bệnh da Pemphigus, tăng tiết mồ hôi, bệnh da giả u lymphô * | Hồng ban đa dạng, phù mạch, mày đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phù Quincke, nhạy cảm với ánh sáng |
| Rối loạn ở hệ cơ-xương-khớp và mô liên kết | Thường gặp       |                                                                                                                                     | Sưng mắt cá chân                                                                                                     |
|                                            | Không thường gặp |                                                                                                                                     | Đau khớp, đau cơ, chuột rút, đau lưng                                                                                |
| Rối loạn ở thận và tiết niệu               | Thường gặp       | Rối loạn chức năng thận                                                                                                             |                                                                                                                      |
|                                            | Không thường gặp |                                                                                                                                     | Rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, tăng số lần tiểu tiện                                                                  |
|                                            | Hiếm gặp         | Suy thận cấp, tăng u-rê huyết                                                                                                       |                                                                                                                      |
|                                            | Rất hiếm gặp     | Tiểu ít/vô niệu                                                                                                                     |                                                                                                                      |

| Hệ cơ quan                    | Tần suất                       | Các phản ứng không mong muốn với lisinopril                                       | Các phản ứng không mong muốn với amlodipine     |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Rối loạn hệ sinh sản và vú    | Không thường gặp<br>Hiếm gặp   | Bất lực<br>To vú ở nam giới                                                       | Bất lực, to vú ở nam giới                       |
| Các rối loạn chung và tại chỗ | Thường gặp<br>Không thường gặp | Mệt mỏi, suy nhược                                                                | Phù, mệt mỏi<br>Đau ngực, đau, khó ở, suy nhược |
| Thông số trong xét nghiệm     | Không thường gặp               | Tăng u-rê máu, tăng creatinine huyết thanh, tăng kali huyết, tăng enzym gan       | Tăng cân, giảm cân                              |
|                               | Hiếm gặp                       | Giảm hemoglobin, giảm thể tích hồng cầu, tăng bilirubin huyết thanh, hạ natri máu |                                                 |
|                               | Rất hiếm gặp                   |                                                                                   | Tăng enzym gan **                               |

- \* Một hỗn hợp các triệu chứng đã được báo cáo trong đó có thể bao gồm một hoặc nhiều triệu chứng sau: Sốt, viêm mạch, đau cơ, đau khớp/ viêm khớp, kháng thể nhân (ANA) dương tính, tăng tốc độ lắng máu (ESR), tăng bạch cầu ưa eosin và tăng bạch cầu, phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc những biểu hiện về da khác có thể xảy ra.

\*\* Chủ yếu khi ứ mật.

Các trường hợp đặc biệt của hội chứng ngoại tháp cũng được báo cáo khi sử dụng amlodipine.

**Báo cáo các phản ứng có hại:** Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR trực tuyến: xem chi tiết hướng dẫn tại địa chỉ <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADRONline.aspx>).

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- Không có số liệu về quá liều khi dùng **APISICAR 5/10** trên người.

### Liên quan đến quá liều lisinopril

- Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế enzym chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở quá nhanh, tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho.
- Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối thông thường. Nếu xảy ra hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân vào vị trí nằm ngửa với kê hai chân cao. Nếu có thể, cân nhắc tiêm truyền angiotensin II, và/ hoặc cân nhắc truyền catecholamine. Nếu bệnh nhân vừa mới uống thuốc, sử dụng các biện pháp nhằm loại bỏ lisinopril ra ngoài (ví dụ gây nôn, rửa dạ dày, dùng các chất hấp thu và natri sulfat). Có thể loại lisinopril ra khỏi tuần hoàn hệ thống bằng phương pháp thẩm tách máu. Liệu pháp điều hòa nhịp tim được chỉ định điều trị nhịp tim chậm.
- Dấu hiệu sống, nồng độ điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên.

#### Liên quan đến quá liều amlodipine

- Kinh nghiệm về quá liều do cố ý ở người còn giới hạn.

#### **Triệu chứng**

- Dữ liệu hiện có cho thấy quá liều tổng thể có thể dẫn đến giãn mạch ngoại vi quá mức và có thể dẫn tới nhịp tim nhanh phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và kéo dài, bao gồm cả sốc dẫn đến tử vong đã được báo cáo.

#### **Điều trị quá liều**

- Hạ huyết áp đáng kể trên lâm sàng do quá liều amlodipine cần sự hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm giám sát thường xuyên chức năng tim và hô hấp, kê cao tứ chi và theo dõi thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Một chất co mạch có thể giúp phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp với điều kiện không có chống chỉ định. Truyền tĩnh mạch calci gluconate có thể có ích giúp đảo ngược tác dụng chẹn kênh calci.
- Rửa dạ dày đôi khi cũng có ích trong một số trường hợp. Ở người khỏe mạnh tình nguyện, việc sử dụng than hoạt 2 giờ sau khi dùng 10 mg amlodipine đã chứng minh làm giảm tỷ lệ hấp thu amlodipine. Do amlodipine gắn kết mạnh với protein, thẩm phân hầu như không mang lại kết quả.
- Quá liều **APISICAR 5/10** 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 – và nếu cần, hỗ trợ - chức năng tim và chức năng hô hấp, theo dõi huyết áp, cân bằng dịch/ điện giải, và nồng độ creatinin). Nếu xảy ra hạ huyết áp trầm trọng, phải kê chân cho cao, và nếu truyền dịch không đem lại hiệu quả thích hợp, có thể điều trị hỗ trợ bằng cách sử dụng thêm các thuốc co mạch ngoại biên, trừ khi có chống chỉ định. Có thể cân nhắc truyền angiotensin II. Truyền dịch tĩnh mạch calci gluconate có thể có ích giúp đảo ngược tác dụng ức chế kênh calci.
- Vì amlodipine được hấp thu chậm, rửa dạ dày có thể có ích trong một số trường hợp.
- Có thể loại lisinopril ra khỏi tuần hoàn hệ thống bằng phương pháp thẩm tách máu. Cần tránh sử dụng màng polyacrylonitrile lưu lượng cao khi thẩm tách.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn kênh calci.

Mã ATC: **C09BB03**

**APISICAR 5/10** 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 và làm tăng nồng độ huyết tương của bradykinin 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. Trên người bệnh tăng glucose máu, 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 của thuốc sau 6 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài 24 giờ - cũng 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 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.

- Nghiên cứu đã phải ngừng sớm vì tăng nguy cơ tác dụng phụ. Số lượng tử vong tim mạch và đột quỵ được ghi nhận gặp phải thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả được và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp, và rối loạn chức năng thận) gặp phải thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả được.

#### **Amlodipine:**

- Amlodipine là thuốc ức chế kênh calci thuộc nhóm dihydropyridine.
- Amlodipine ngăn chặn dòng calci đi vào tế bào cơ tim và tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách ức chế các kênh ion calci chậm trên 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 huyết áp hệ thống.
- Amlodipine làm giảm đau thắt ngực do làm giãn tiểu động mạch ngoại biên và giảm hậu tải tim, mà 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 (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 cơ chế điều hòa ngược kích hoạt bởi các thuốc ức chế enzym chuyển có thể góp phần vào sự phục hồi những đáp ứng sinh lý đối với tình trạng gia tăng lượng muối đưa vào.
- Amlodipine không liên quan đến những tác động chuyển hóa bất lợi hoặc những thay đổi đối với lipid huyết tương, và sử dụng phù hợp cho các bệnh nhân hen phế quản, đái tháo đường và bệnh gút.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Lisinopril:**

- **Hấp thu:** Lisinopril đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 7 giờ sau khi uống; mặc dù thuốc có khuynh hướng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương chậm hơn ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu, độ hấp thu trung bình của lisinopril khoảng 25%, với sự biến thiên giữa các bệnh nhân (6-60%) ở tất cả các liều lượng được đánh giá (5-80 mg). Sinh khả dụng tuyệt đối giảm khoảng 16% ở bệnh nhân suy tim. Sự hấp thu lisinopril rất ít đi qua hàng rào máu não.
- **Phân bố và gắn kết protein:** Ngoài sự gắn kết với các enzym chuyển đổi angiotensin, lisinopril dường như không gắn kết với các protein huyết thanh khác. Nghiên cứu trên chuột cho thấy lisinopril rất ít đi qua hàng rào máu não.
- **Thải trừ:** Lisinopril không bị chuyển hóa trong cơ thể và được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không đổi. Khi dùng liều lặp lại, thời gian bán thải khoảng 12,6 giờ. Hệ số thanh thải của lisinopril ở người khỏe mạnh là 50 mL/ phút. Nồng độ trong huyết thanh giảm dần cho thấy một pha cuối này có thể biểu hiện sự gắn kết bão hòa với ACE (enzym chuyển đổi angiotensin) và không tỷ lệ với liều lượng.

#### **Đặc tính dược động học ở các đối tượng đặc biệt:**

- Suy giảm chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan dẫn đến giảm hấp thu lisinopril (khoảng 30% được xác định theo lượng thuốc qua đường tiểu) nhưng tăng phơi nhiễm (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do giảm hệ số thanh thải.

- Tổn thương chức năng thận làm giảm thải trừ lisinopril, vốn được bài xuất qua thận, nhưng sự giảm này chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi mức lọc cầu thận dưới 30 mL/ phút. Trong suy thận từ nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 30-80 mL/ phút) giá trị AUC (diện tích dưới đường cong hấp thu) chỉ tăng 13%, trong khi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5-30 mL/ phút) quan sát thấy giá trị AUC tăng 4-5 lần. Lisinopril có thể được loại ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu. Trong suốt 4 giờ lọc máu, nồng độ lisinopril huyết tương trung bình giảm 60%, với độ thanh thải thẩm phân máu từ 40-55 mL/ phút. Bệnh nhân suy tim phổi nhiễm nhiều với lisinopril hơn so với người khỏe mạnh (tăng trị số AUC trung bình 125%), nhưng dựa vào lượng thuốc qua đường niệu, cho thấy hấp thu giảm 16% so với người khỏe mạnh.
- Đặc tính dược động học của lisinopril ở trẻ em được nghiên cứu trên 29 bệnh nhân trẻ em có tăng huyết áp độ tuổi từ 6 đến 16 tuổi có mức lọc cầu thận (GFR) trên 30 mL/ phút/ 1,73m<sup>2</sup>. Sau liều 0,1-0,2 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 dựa trên lượng thuốc qua đường tiêu 28%. Những giá trị này tương tự với giá trị thu được ở người lớn. Trị số AUC và C<sub>max</sub> ở trẻ em trong nghiên cứu này là phù hợp với những quan sát được ở người lớn.
- Người cao tuổi có nồng độ thuốc trong máu cao hơn và giá trị AUC cao hơn (tăng khoảng 60%) so với người trẻ.

#### **Amlodipine:**

- **Hấp thu:** Sau khi uống, amlodipine được hấp thu tốt và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (C<sub>max</sub>) sau 6 giờ đến 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối ước lượng khoảng từ 64% đến 80%. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
- **Phân bố và gắn kết protein:** Thể tích phân bố khoảng 2 L/kg. Theo nghiên cứu *in vitro*, khoảng 97,5% amlodipine trong tuần hoàn hệ thống gắn với protein huyết tương.
- **Chuyển hóa và thải trừ:** Thời gian bán thải pha cuối khoảng 35-50 giờ và ổn định với liều một lần mỗi ngày. Amlodipine được chuyển hóa mạnh ở gan thành chất chuyển hóa không hoạt tính với 10% chất ban đầu và 60% chất chuyển hóa được bài xuất qua nước tiểu.

#### **Đặc tính dược động học ở các đối tượng đặc biệt:**

- Rất ít dữ liệu lâm sàng liên quan đến việc sử dụng amlodipine ở bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân suy gan có độ thanh thải amlodipine giảm dẫn đến tăng thời gian bán thải và tăng trị số AUC từ 40-60%.
- Người cao tuổi: thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng tương tự người trẻ. Độ thanh thải amlodipine có xu hướng giảm dẫn đến tăng trị số AUC và thời gian bán thải ở người cao tuổi.
- Tăng trị số AUC và thời gian bán thải với bệnh nhân suy tim sung huyết cho các nhóm tuổi trong nghiên cứu.
- Nghiên cứu dược động học tiến hành với 74 trẻ em tăng huyết áp độ tuổi từ 12 tháng đến 17 tuổi (với 34 bệnh nhân tuổi từ 6-12 tuổi và 28 bệnh nhân tuổi từ 13-17 tuổi), uống thuốc amlodipine liều từ 1,25 mg đến 20 mg, một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Với nhóm trẻ em từ 6-12 tuổi và nhóm thanh thiếu niên từ 13-17 tuổi, ở nam giới hệ số thanh thải đường uống (CL/F) tương ứng là 22,5 L/ giờ và 27,4 L/ giờ, còn ở nữ giới hệ số thanh thải đường uống (CL/F) tương ứng là 16,4 L/ giờ và 21,3 L/ giờ. Quan sát cho thấy, giữa từng cá nhân có sự chênh lệch lớn về mức độ phơi nhiễm. Số liệu báo cáo ở nhóm trẻ dưới 6 tuổi còn hạn chế.

#### **Phối hợp với liều cố định:**

- Không nhận thấy có tương tác dược động học giữa các hoạt chất của **APISICAR 5/10**. Những thông số dược động học của **APISICAR 5/10** (như AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, thời gian bán thải) không khác biệt so với những thông số của từng thành phần riêng biệt.
- Sự hấp thu **APISICAR 5/10** qua đường tiêu hóa không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm – nhôm.
- Hộp 5 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm – nhôm.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.
- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở. (TCCS)

**CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Công ty Cổ phần Dược APIMED**

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.