

36/86

BS1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12/6/2014

PRODUCT NAME: ZESTORETIC-20
CARTON
Scale: 100%

R

ZESTORETIC-20

lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril
hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg

2x14 tablets

AstraZeneca

ZESTORETIC-20

INDICATIONS, DOSAGE, CONTRA-INDICATIONS

Please refer to the package insert

DO NOT EXCEED THE INDICATED DOSAGE

READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE

KEEP ALL MEDICINES AWAY FROM CHILDREN



7246

ZESTORETIC-20

ZESTORETIC-20

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Mỗi viên nén chứa lisinopril dihydrate tương đương với 20 mg lisinopril khan và 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ Hướng Dẫn Sử Dụng.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

ĐE XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Cơ sở sản xuất:
AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.
Số 2, đường Huangshan, Wuxi, Jiangsu, Trung Quốc.

Số lô SX, NSX, HD: xem LOT, MADE, EXP trên bao bì.

SDK: VN-xxxx-xx

CHÍNH: CÔNG TY CỔ PHẦN QUỐC LIÊU PHU
14 Nguyễn Trãi, Quận 2, TP Hồ Chí Minh

GTCL 2
Label

Do not store above 30°C.
Protect from light.

AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 2, Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, China

Zestoretic is a trade mark of the AstraZeneca group of companies
© AstraZeneca 2012



PRODUCT NAME: ZESTORETIC-20
BLISTER
Scale: 100%

[Handwritten signature]



MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
EXP DD-MM-YYYY ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg Manufactured by: AstraZeneca, China P893023A ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg LOT 1206078						
MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
EXP DD-MM-YYYY ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg Manufactured by: AstraZeneca, China P893023A ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg LOT 1206078						
MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
EXP DD-MM-YYYY ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg Manufactured by: AstraZeneca, China P893023A ZESTORETIC-20 lisinopril dihydrate equivalent to 20 mg anhydrous lisinopril, hydrochlorothiazide Ph. Eur. 12.5 mg LOT 1206078						
MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN



Rx

ZESTORETIC

Lisinopril dihydrat, hydrochlorothiazid

Viên nén

THÀNH PHẦN

Viên nén chứa lisinopril dihydrat (tương đương 20 mg lisinopril khan) và 12.5 mg hydrochlorothiazid Ph.Eur.

DẠNG TRÌNH BÀY

Viên nén không bao, màu trắng, hình tròn, một mặt được khắc 20 12.5, mặt còn lại có đường bẻ viên.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Zestoretic được chỉ định điều trị tăng huyết áp vô căn ở bệnh nhân thích hợp với liệu pháp điều trị phối hợp.

LIỀU LƯỢNG VÀ SỬ DỤNG

Tăng huyết áp vô căn:

Liều thông thường là một viên, dùng một lần/ngày. Cũng như các thuốc khác dùng 1 lần duy nhất/ngày, Zestoretic 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 cho bệnh nhân suy thận:

Các 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 (có nghĩa là suy thận trung bình hay nặng).

Zestoretic 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, Zestoretic 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 Zestoretic. 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 Zestoretic. Nếu không thể ngưng thuốc lợi tiểu, thì chỉ nên bắt đầu điều trị riêng lẻ bằng lisinopril với liều là 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:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hiệu quả và sự dung nạp của lisinopril và hydrochlorothiazid dùng phối hợp thì tương đương nhau ở cả người lớn tuổi và người trẻ bị tăng huyết áp.

Lisinopril với khoảng liều dùng hàng ngày từ 20 mg đến 80 mg 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 bằng 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.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Zestoretic chống chỉ định cho bệnh nhân vô niệu.

Zestoretic chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, 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.

Zestoretic chống chỉ định ở bệnh nhân nhạy cảm với các thuốc dẫn xuất của sulfonamid.

Zestoretic chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần "Phụ nữ có thai và cho con bú").

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG

Hạ huyết áp và mất quân bình nước/điện giải

Cũng như tất cả 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 quân bình nước hoặc chất điện giải chẳng hạn như giảm thể tích tuần hoàn, hạ natri huyết, tình trạng kiềm hóa do hạ clorid máu, hạ magesi 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 những 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 dung dịch muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo. Sau khi hồi phục lượng thể tích máu và huyết áp hiệu quả, có thể giảm liều điều trị hoặc sử dụng từng thành phần riêng của phối hợp thuốc.

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, Zestoretic nên được dùng trong ở những bệnh nhân hẹp động mạch chủ hoặc bệnh lý cơ tim phì đại.

Tổn thương chức năng thận

Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể không thích hợp ở bệnh nhân tổn thương thận và không hiệu quả ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (có nghĩa là suy thận từ trung bình đến nặng).

Zestoretic không nên dùng cho bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin ≤ 80 ml/phút) trừ phi việc điều chỉnh liều của từng thành phần riêng của thuốc cho thấy cần dùng viên phối hợp Zestoretic.

Ở một số bệnh nhân hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận của thận đơn độc, được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, người ta đã ghi nhận có sự gia tăng urê huyết và creatinin huyết thanh, thường sẽ hồi phục khi ngưng điều trị. Điều này đặc biệt dễ xảy ra ở bệnh nhân suy thận. Nếu tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu thận cũng hiện diện thì có nguy cơ cao bị hạ huyết áp nặng và suy thận. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị ở liều thấp dưới sự giám sát chặt chẽ và điều chỉnh liều lượng cẩn thận. Vì việc điều trị với thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố góp phần gây ra tình trạng nói trên, nên theo dõi chức năng thận trong vài tuần đầu tiên điều trị với Zestoretic.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không có bệnh thận rõ rệt trước đó đã có hiện tượng tăng urê huyết và creatinin huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, khi lisinopril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Nếu tình trạng trên xảy ra khi điều trị bằng Zestoretic, phải ngưng sử dụng phối hợp này. Có thể dùng lại nhưng phải giảm liều hoặc sử dụng từng thành phần riêng của phối hợp thuốc.

Bệnh gan

Các thiazid nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân tổn thương chức năng gan hay bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ trên sự cân bằng nước và điện giải có thể làm hôn mê gan dễ xảy ra hơn.

Phẫu thuật /Gây mê

Ở bệnh nhân đại phẫu hoặc trong khi gây mê bằng các 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

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

Các 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. Thiazid nên được ngưng dùng 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 gây ra.

Thiazid có thể thúc đẩy tình trạng tăng 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 tăng uric máu của hydrochlorothiazid.

Quá mẫn /Phù mạch

Phù mạch ở mắt, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản đã được ghi nhận ít gặp ở những bệnh nhân được điều trị với thuốc



ức chế men chuyển, kể cả Zestoretic. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất cứ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng Zestoretic 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 (Xem phần "Chống chỉ định").

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

Chung tộc

Thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch ở người da đen với tỷ 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

Zestoretic 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.

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.

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 Zestoretic 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 trị tăng huyết áp khác

Khi kết hợp với các thuốc trị tăng huyết áp khác có thể gây tụt huyết áp cộng hợp

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.

Các thiazid có thể làm tăng đáp ứng với tubocurarin.

Vàng

Phản ứng Nitritoid (triệu chứng của sự giãn mạch, mà có thể rất trầm trọng, bao gồm: đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt và hạ huyết áp) sau khi sử dụng Vàng dưới dạng tiêm (ví dụ: natri aurothiomalat) đã được ghi nhận thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng Zestoretic cho phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem "Chống chỉ định"). Không khuyến cáo dùng Zestoretic trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Khi phát hiện ra đã có thai, phải ngưng dùng 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 phổi 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 Zestoretic trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ, nên siêu âm nhiều lần để đánh giá môi trường trong bụng 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 phục hồi.

Trẻ nhũ nhi mà người mẹ có thể dùng lisinopril phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. 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.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ là lisinopril có được tiết qua sữa mẹ không, tuy nhiên thiazid lại đi qua sữa mẹ. 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 Zestoretic.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Khi lái xe hoặc vận hành máy, nên chú ý là thuốc có thể gây chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các thử nghiệm lâm sàng

Zestoretic thường được dung nạp tốt. Trong các nghiên cứu lâm sàng tác dụng không mong muốn thường nhẹ, thoáng qua và đa số các trường hợp không cần phải ngưng điều trị. Những tác dụng phụ đã được ghi nhận với Zestoretic 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 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 Zestoretic với tần xuất xảy ra như sau: Rất thường gặp ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\%$, $<10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$, $<1\%$), hiếm gặp ($\geq 0,01\%$, $<0,1\%$), rất hiếm gặp ($<0,01\%$) gồm cả các trường hợp riêng lẻ.

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 tán 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 nội tiết

Hiếm gặp: bài tiết hormon kháng lợi tiểu không thích hợp.

Rối loạn hệ thần kinh và tâm thần

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

Ít gặp: triệu chứng trầm cảm.

Hiếm gặp: rối loạn khứu giác.

Rối loạn tim-mạch

Thường gặp: tác động tư thế (kể cả hạ huyết áp), ngất.

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 Zestoretic 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.

Ít gặp: quá mẫn/phù thần kinh-mạch: phù thần kinh-mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản (xem Lưu ý và Thận trọng đặc biệt khi dùng).

Rất hiếm gặp: u lympho giả trên da.

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 Zestoretic 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 thần kinh, cận thị cấp và glaucom góc đóng cấp.

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, đổ 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.

QUÁ LIỀU

Không có thông tin đặc hiệu về điều trị quá liều Zestoretic. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ là chủ yếu. Nên ngưng điều trị bằng Zestoretic 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 hạ huyết áp, rối loạn điện giải và suy thận. Nếu xảy ra hạ 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 polyacrylonitril 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Zestoretic 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 hạ huyết áp cộng hợp.

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 có 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 kininase 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.

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.

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.

Bảng 1. Biến số được động học của lisinopril đối với các nhóm bệnh nhân suy thận khác nhau sau khi dùng liều lặp lại 5 mg.

Chức năng thận, xác định theo hệ số thanh thải creatinin	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (giờ)	AUC (0-24 giờ) (ng/giờ/ml)	t _{1/2} (giờ)
> 80 ml/phút	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/phút	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/phút	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

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.

TÁ DƯỢC

Mannitol, calci hydrogen phosphat dihydrat, tinh bột ngô, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, magnesi stearat.

HƯỚNG DẪN BẢO QUẢN ĐẶC BIỆT

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dạng trình bày: Zestoretic-20: hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên nén.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ. THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC. THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SỸ. ĐỂ THUỐC XA TÂM TAY TRẺ EM.

NHÀ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.

Số 2, đường Huangshan, Wuxi, Jiangsu, Trung Quốc.

Ngày hiệu đính toa thuốc: tháng 12/2012

GEL No.:

Zestoretic is a trade mark of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2000-2012



AstraZeneca 

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh