

46/89
BS1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 25/12/13

PRODUCT NAME: ZESTRIL 5 mg
CARTON
Scale: 100%



GTEL 2 Label
lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril

ZESTRIL 5mg

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
INDICATIONS, DOSAGE, CONTRA-INDICATIONS
Please refer to the package insert.
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE
KEEP ALL MEDICINES AWAY FROM CHILDREN



7212



ZESTRIL 5mg

ZESTRIL 5mg

Lisinopril dihydrate tương đương với 5 mg lisinopril khan.
Viên nén.

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.

THUỐC BÁN THEO ĐƠN.
ĐỂ 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

ĐNNK: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC LIỆU TW2
24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1 - Tp. Hồ Chí Minh

GTEL 2 Label

Do not store above 30°C

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

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



CN63-892A
CN63-892A
CN63-892A

PRODUCT NAME: **ZESTRIL 5 mg**
FOIL
Scale: 100%



EXP DD-MM-YYYY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
	ZESTRIL®	5mg	P893018A		ZESTRIL®	5mg	LOT XXXXXXXX
	lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		AstraZeneca, China		lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		
EXP DD-MM-YYYY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
	ZESTRIL®	5mg	P893018A		ZESTRIL®	5mg	LOT XXXXXXXX
	lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		AstraZeneca, China		lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		
EXP DD-MM-YYYY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT	SUN
	ZESTRIL®	5mg	P893018A		ZESTRIL®	5mg	LOT XXXXXXXX
	lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		AstraZeneca, China		lisinopril dihydrate equivalent to 5 mg anhydrous lisinopril		

Rx

Zestril 5 mg, 10 mg, 20 mg

lisinopril dihydrate

Viên nén

THÀNH PHẦN

Mỗi viên chứa lisinopril dihydrate tương đương với 5 mg, 10 mg, 20 mg lisinopril khan.

DẠNG BÀO CHẾ

Zestril 5 mg: Viên nén không bao, màu hồng, hình tròn, có hai mặt lõm. Một mặt được khắc dấu "♥5", mặt còn lại có đường bẻ viên.

Zestril 10 mg: Viên nén không bao, màu hồng, hình tròn, có hai mặt lõm. Một mặt được khắc dấu "♥10", một mặt phẳng.

Zestril 20 mg: Viên nén không bao, màu đỏ nâu, hình tròn, có hai mặt lõm. Một mặt được khắc dấu "♥20", một mặt phẳng.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

Suy tim

Điều trị suy tim có triệu chứng.

Nhồi máu cơ tim cấp

Điều trị ngắn hạn (6 tuần) ở bệnh nhân có huyết động học ổn định trong vòng 24 giờ đầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Biến chứng trên thận của bệnh đái tháo đường

Ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin có huyết áp bình thường và bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin có tăng huyết áp vừa mới chớm mắc bệnh lý thận được đặc trưng bởi vi albumin niệu, Zestril làm giảm tốc độ tiết albumin niệu (xem phần *Dược lực học*).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Nên uống Zestril một lần duy nhất mỗi ngày. Cũng như các thuốc khác dùng một lần duy nhất trong ngày, Zestril nên được uống ở cùng thời điểm trong ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của viên nén Zestril.

Liều lượng tùy thuộc theo tình trạng và đáp ứng huyết áp của từng cá nhân (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Tăng huyết áp

Zestril có thể dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm thuốc trị tăng huyết áp nhóm khác.

Liều khởi đầu

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, liều khởi đầu được khuyến cáo là 10 mg. Bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosterone hoạt hóa mạnh (đặc biệt ở bệnh nhân tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu-thận, thiếu nước và/hoặc thiếu muối, mất bù tim hoặc tăng huyết áp trầm trọng) có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi dùng liều khởi đầu. Nên dùng liều khởi đầu 2,5-5 mg cho các loại bệnh nhân này và việc khởi đầu điều trị cần có sự theo dõi của bác sĩ. Cần phải dùng liều khởi đầu thấp hơn khi có tổn thương thận (xem Bảng 1 dưới đây).

Liều duy trì

Liều duy trì thông thường có hiệu quả là 20 mg, uống một lần duy nhất mỗi ngày. Nói chung, nếu không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn sau 2-4 tuần với liều điều trị nào đó thì có thể tăng liều. Liều tối đa sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng là 80 mg/ngày.

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu

Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị với Zestril. Điều này dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó phải thận trọng vì những bệnh nhân này có thể đang thiếu nước và/hoặc muối. Nếu được, nên ngưng thuốc lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với Zestril. Ở bệnh nhân tăng huyết áp không thể ngưng thuốc lợi tiểu, nên dùng Zestril với liều khởi đầu 5 mg. Nên theo dõi chức năng thận và lượng kali huyết thanh. Liều Zestril tiếp theo nên điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp. Nếu cần thiết, có thể tiếp tục dùng thuốc lợi tiểu (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc & Tương tác thuốc*).

Điều chỉnh liều sử dụng ở bệnh nhân suy thận.

Liều sử dụng ở bệnh nhân suy thận phải được dựa trên độ thanh thải creatinine như mô tả ở bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Liều điều chỉnh ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải Creatinine (mL/ phút) Liều khởi đầu (mg/ ngày)

Ít hơn 10 mL/phút (kể cả bệnh nhân thẩm phân)	2,5 mg*
10-30 mL/phút	2,5-5 mg
31-80 mL/phút	5-10 mg

*Liều sử dụng và/hoặc số lần dùng thuốc cần được điều chỉnh theo đáp ứng về huyết áp.

Liều lượng có thể được chuẩn độ tăng dần cho đến khi kiểm soát được huyết áp hoặc tới liều tối đa 40 mg/ngày.

Sử dụng trên trẻ em bị bệnh cao huyết áp từ 6-16 tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có cân nặng từ 20 kg đến <50 kg, và 5 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân ≥50 kg. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo cá thể đến tối đa 20 mg/ngày ở bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến <50 kg, và không quá 40 mg/ngày ở bệnh nhân ≥50 kg. Liều trên 0,61 mg/kg (hoặc vượt quá 40 mg/ngày) chưa được nghiên cứu ở trẻ em (xem phần *Dược lực học*).

Ở trẻ em có chức năng thận suy giảm, nên xem xét khởi đầu với liều thấp hơn hoặc xem xét tăng từng mức liều.

Suy tim

Ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng, Zestril nên được dùng như một trị liệu hỗ trợ cho thuốc lợi tiểu và, khi thích hợp, với digitalis hoặc thuốc chẹn beta. Zestril có thể được sử dụng với liều khởi đầu 2,5 mg, 1 lần/ngày và nên uống khi có sự theo dõi của bác sĩ để xác định tác động lần đầu của thuốc lên huyết áp. Nên tăng liều Zestril:

- Từng mức không quá 10 mg.
- Thời gian điều chỉnh liều không ít hơn 2 tuần.
- Liều tối đa bệnh nhân có thể dung nạp lên đến 35 mg, 1 lần/ngày.

Việc điều chỉnh liều lượng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân.

Ở bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp có triệu chứng, ví dụ bệnh nhân thiếu muối có hay không có giảm natri máu, bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn hoặc bệnh nhân đã được điều trị tích cực bằng thuốc lợi tiểu, các rối loạn này phải được điều chỉnh, nếu được, trước khi điều trị với Zestril. Nên theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Nhồi máu cơ tim cấp

Nếu cần, bệnh nhân nên được điều trị bằng các thuốc điều trị chuẩn như thuốc tan huyết khối, aspirin và thuốc chẹn beta. Có thể dùng glyceryl trinitrate đường tĩnh mạch hoặc đường qua da cùng lúc với Zestril.

Liều khởi đầu (3 ngày đầu tiên sau cơn nhồi máu cơ tim)

Điều trị bằng Zestril có thể khởi đầu trong vòng 24 giờ từ khi khởi phát các triệu chứng. Việc điều trị không nên bắt đầu nếu huyết áp tâm thu thấp hơn 100 mmHg. Liều khởi đầu của Zestril là 5 mg qua đường uống, tiếp theo là 5 mg sau 24 giờ, 10 mg sau 48 giờ và 10 mg một lần/ngày cho các ngày sau đó. Bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp (≤ 120 mmHg) khi khởi đầu điều trị hay trong vòng 3 ngày đầu tiên sau cơn nhồi máu cơ tim nên dùng liều thấp hơn 2,5 mg đường uống (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine <80 mL/phút), liều khởi đầu Zestril nên được điều chỉnh tùy theo độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (xem Bảng 1).

Liều duy trì

Liều duy trì là 10 mg, 1 lần/ngày. Nếu hạ huyết áp xảy ra (huyết áp tâm thu ≤ 100 mmHg), liều duy trì hằng ngày 5 mg nên được giảm tạm thời xuống còn 2,5 mg nếu cần thiết. Nếu hạ huyết áp kéo dài xảy ra (huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg kéo dài lâu hơn một giờ), nên ngưng dùng thuốc Zestril.

Việc điều trị nên được tiếp tục trong 6 tuần lễ và sau đó bệnh nhân nên được tái đánh giá. Bệnh nhân có các triệu chứng suy tim nên tiếp tục dùng Zestril (Xem phần *Liều lượng và cách sử dụng*).

Biến chứng trên thận của bệnh đái tháo đường

Ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin có huyết áp bình thường, liều hàng ngày là 10 mg Zestril, 1 lần/ngày, có thể tăng lên 20 mg, 1 lần/ngày, nếu cần thiết, để đạt được huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi dưới 75 mmHg. Ở bệnh nhân đái tháo đường không phụ



thuộc insulin bị tăng huyết áp, dùng phác đồ liều lượng như trên để đạt đến huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi dưới 90 mmHg.

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 80 mL/phút), liều khởi đầu Zestril nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (xem Bảng 1).

Sử dụng thuốc ở người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự thay đổi nào liên quan đến tuổi tác bệnh nhân về hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Tuy nhiên, khi tuổi cao kèm theo giảm chức năng thận, nên tuân theo sự hướng dẫn của bảng 1 để xác định liều khởi đầu của Zestril. Sau đó, liều lượng nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp.

Sử dụng trên bệnh nhân ghép thận

Chưa có kinh nghiệm về việc dùng Zestril trên bệnh nhân mới ghép thận. Do vậy, không khuyến cáo dùng Zestril trên các bệnh nhân này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với Zestril hoặc bất kỳ tá dược nào hoặc các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác.
- Tiền sử phù mạch do dùng thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ (xem *Phụ nữ có thai và cho con bú*).

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC

Hạ huyết áp có triệu chứng

Hạ huyết áp có triệu chứng rất hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Ở bệnh nhân tăng huyết áp dùng Zestril, hạ huyết áp có khuynh hướng dễ xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thấm phân, tiêu chảy hoặc nôn mửa hoặc tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin (xem *Tương tác thuốc và Tác động không mong muốn*). Ở bệnh nhân suy tim, có hay không có suy thận kèm theo, hạ huyết áp có triệu chứng cũng đã được ghi nhận. Điều này có nhiều khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân suy tim nặng, phản ánh qua việc dùng liều cao thuốc lợi tiểu quai, giảm natri máu hoặc tổn thương chức năng thận. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ huyết áp có triệu chứng, việc khởi đầu điều trị và điều chỉnh liều cần được giám sát chặt chẽ. Những biện pháp tương tự cũng được áp dụng ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, mà ở những bệnh nhân này hạ huyết áp quá mức có thể dẫn tới nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải để bệnh nhân nằm ngửa và, nếu cần, truyền tinh mạch dung dịch muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với những liều tiếp theo, những liều thuốc này có thể được sử dụng không có trở ngại khi huyết áp đã được nâng lên sau khi bù dịch.

Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, huyết áp tâm thu có thể hạ thấp hơn nữa khi dùng Zestril. Tác dụng này đã được biết trước và thường không phải là lý do để ngưng thuốc. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngưng sử dụng Zestril.

Hạ huyết áp trong nhồi máu cơ tim cấp

Không được khởi đầu điều trị với Zestril cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có nguy cơ bị rối loạn huyết động học trầm trọng sau khi điều trị với thuốc giãn mạch. Đây là những bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≤ 100 mmHg hoặc sốc do tim. Trong vòng ba ngày đầu tiên sau nhồi máu cơ tim, nên giảm liều nếu huyết áp tâm thu ≤ 120 mmHg. Cần giảm liều duy trì xuống 5 mg hoặc tạm thời xuống 2,5 mg nếu huyết áp tâm thu ≤ 100 mmHg. Nếu hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg kéo dài hơn 1 giờ) phải ngưng dùng Zestril.

Bệnh nhân mắc bệnh cơ tim phì đại/hẹp động mạch chủ và van hai lá

Giống như các thuốc ức chế men chuyển khác, nên thận trọng khi dùng Zestril cho bệnh nhân hẹp van 2 lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái như là hẹp động mạch chủ hoặc bệnh lý cơ tim phì đại.

Tổn thương chức năng thận

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 80 mL/phút), liều khởi đầu Zestril nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinine của bệnh nhân (xem Bảng 1 trong Liều lượng và Cách sử dụng) và chức năng đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu. Theo dõi thường quy lượng kali và creatinine là một phần của việc thăm khám y khoa thông thường cho các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân suy tim, hạ huyết áp liều đầu với thuốc ức chế men chuyển có thể làm 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 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 ure huyết và creatinine 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 làm tăng nguy cơ 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 ngưng dùng những thuốc này và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu tiên điều trị với Zestril.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không có bệnh lý mạch máu thận rõ rệt trước đó có hiện tượng tăng ure huyết và creatinine huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi Zestril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Điều này thường có khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận trước đó. Có thể cần giảm liều và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu và/hoặc Zestril.

Trong **nhồi máu cơ tim cấp**, không nên điều trị khởi đầu với Zestril ở bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng thận, được định nghĩa là nồng độ creatinine huyết thanh vượt quá 177 micromol/lit và/hoặc protein niệu vượt quá 500 mg/24 giờ. Nếu rối loạn chức năng thận phát triển trong quá trình điều trị với Zestril (nồng độ creatinine huyết thanh vượt quá 265 micromol/lit hay gấp đôi so với các trị số trước khi điều trị) thì nên xem xét đến việc ngưng dùng Zestril.

Quá mẫn/phù mạch

Phù mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận ít gặp ở bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế men chuyển, kể cả Zestril. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng Zestril 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 suy 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 đủ.

Trong vài trường hợp rất hiếm đã có ghi nhận tử vong do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Bệnh nhân phù 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 ngay. Trường hợp này có thể sử dụng adrenaline 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.

Những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không do sử dụng thuốc ức chế men chuyển có thể có nguy cơ cao bị phù mạch khi dùng thuốc ức chế men chuyển (xem *Chống chỉ định*).

Phản ứng dạng phản vệ ở bệnh nhân thẩm phân máu

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân thẩm phân máu với màng thẩm phân có tốc độ thẩm phân cao (như là AN 69) và điều trị đồng thời với 1 thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân này cần xem xét việc sử dụng một loại màng thẩm phân khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Phản ứng dạng phản vệ khi ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)
Ở vài trường hợp hiếm, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển trong khi ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphate có thể có phản ứng dạng phản vệ đe dọa đến tính mạng. Các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm thời không dùng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần ly trích.

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. Cũng ở những bệnh nhân này, các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm ngưng thuốc ức chế men chuyển nhưng đã xuất hiện lại khi vô tình sử dụng thuốc trở lại.

Suy gan

Ở một vài trường hợp rất hiếm, thuốc ức chế men chuyển có thể liên quan đến hội chứng khởi đầu là vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử bao phát và (đôi khi) gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa biết rõ. Nên ngưng dùng thuốc ở bệnh nhân xuất hiện triệu chứng vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt khi dùng Zestril và có sự theo dõi của bác sĩ.

Giảm bạch cầu trung tính/Mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm lượng tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có chức năng bình thường và không có các yếu tố biến chứng. Triệu chứng giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt có thể hồi phục sau khi ngưng dùng thuốc ức chế men chuyển. Nên dùng Zestril một cách rất thận trọng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, đang điều trị ức chế miễn dịch, đang dùng allopurinol hoặc procainamide, hoặc có sự kết hợp của các yếu tố biến chứng này, đặc biệt ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân này bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng mà không đáp ứng với trị liệu kháng sinh tích cực. Nếu dùng Zestril ở các bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và phải yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay nếu có bất cứ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào.

Chứng tọc

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

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, Zestril có thể ít có tác động hạ huyết áp trên bệnh nhân da đen so với trên các nhóm bệnh nhân khác, có thể là do trạng thái renin thấp chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

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.

Phẫu thuật/gây mê

Ở bệnh nhân đại phẫu hoặc trong khi gây mê bằng các thuốc làm hạ huyết áp, Zestril có thể ức chế sự tạo thành angiotensin II thứ phát do 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.

Tăng kali máu

Đã ghi nhận sự tăng nồng độ kali trong huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả Zestril. Bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết gồm người thiếu năng chức năng thận, đái tháo đường, hoặc dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali hoặc các bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như là heparin). Nếu thấy rằng cần thiết dùng đồng thời với các thuốc nói trên, nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh (xem *Tương tác thuốc*).

Bệnh nhân đái tháo đường

Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc uống trị đái tháo đường hoặc insulin, nên kiểm soát chặt chẽ mức đường huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem *Tương tác thuốc*).

Lithium

Nói chung không khuyến cáo kết hợp lithium với Zestril (xem *Tương tác thuốc*).

Phụ nữ có thai và cho con bú

Không nên dùng lisinopril trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng Zestril trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ (xem *Chống chỉ định*).

Khi phát hiện có thai, nên ngưng dùng lisinopril ngay (xem *Phụ nữ có thai và Cho con bú*).

Không khuyến cáo dùng lisinopril ở phụ nữ đang cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc lợi tiểu

Khi thêm một thuốc lợi tiểu vào phác đồ điều trị của bệnh nhân đang sử dụng Zestril, tác dụng điều trị tăng huyết áp thường tăng thêm.

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và đặc biệt là những bệnh nhân mới dùng lợi tiểu, đôi khi bị hạ huyết áp quá mức khi dùng thêm Zestril. Khả năng bị hạ huyết áp có triệu chứng với Zestril, có thể được giảm tối thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với Zestril (Xem *Lưu ý & Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Liều lượng & cách sử dụng*).

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

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng nồng độ kali trong huyết thanh thường ở trong mức giới hạn, tình trạng tăng kali máu đã xảy ra ở một số bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm suy thận, đái tháo đường, và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali. Việc dùng các chất bổ sung kali,

thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chất thay thế muối chứa kali, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, có thể dẫn đến nồng độ kali huyết thanh tăng đáng kể. Nếu dùng Zestril chung với thuốc lợi tiểu mất kali, sự giảm kali huyết gây ra do thuốc lợi tiểu có thể được cải thiện.

Lithium

Sự gia tăng nồng độ và độc tính của lithium trong huyết thanh có hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng chung thuốc lợi tiểu loại thiazide với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithium. Không khuyến cáo dùng Zestril chung với lithium, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp thì phải theo dõi cẩn thận mức lithium trong huyết thanh (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) kể cả axit acetylsalicylic ≥ 3 g/ngày

Sử dụng NSAID kéo dài có thể giảm tác động điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng chung NSAID và thuốc ức chế men chuyển gây tác động cộng hợp tăng kali huyết thanh và dẫn đến suy giảm chức năng thận. Các tác động này thường có thể hồi phục. Trong một số hiếm trường hợp, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt ở bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm trước đó như người cao tuổi, bệnh nhân mất nước.

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 aurothiomalate) đã được ghi nhận thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác

Dùng đồng thời với các thuốc này có thể làm tăng tác động hạ huyết áp của Zestril. Khi phối hợp với glyceryl trinitrate và các nitrate khác hoặc chất giãn mạch có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê

Khi dùng chung thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến giảm huyết áp hơn nữa (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Thuốc giống giao cảm

Thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác động điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc trị bệnh đái tháo đường

Các nghiên cứu dịch tễ học đề nghị rằng dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác động hạ đường huyết với nguy cơ tụt đường huyết. Hiện tượng này dường như có thể xảy ra nhiều hơn trong những tuần đầu điều trị đầu tiên và ở bệnh nhân suy thận.

Axit acetylsalicylic, thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta, thuốc nhóm nitrate

Zestril có thể sử dụng đồng thời với axit acetylsalicylic (ở các liều dùng cho bệnh lý tim mạch), thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và/hoặc nhóm nitrate.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không nên dùng Zestril trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Khi có dự định hoặc xác định có thai, phải chuyển sang dùng một liệu pháp thay thế khác ngay. Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ có sự gia tăng nhỏ về nguy cơ.

Chống chỉ định dùng Zestril trong 3 tháng giữa và 3 tháng sau của thai kỳ.

Dùng thuốc ức chế men chuyển kéo dài trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ đã biết gây độc trên bào thai người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu xảy ra trường hợp dùng Zestril trong 3 tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ nữ nhi có mẹ dùng Zestril phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Zestril, đi qua nhau thai, đã được loại khỏi tuần hoàn trẻ sơ sinh bằng cách thẩm phân phúc mạc với một số lợi ích về mặt lâm sàng và trên lý thuyết có thể loại đi bằng cách truyền máu thay thế.

Phụ nữ cho con bú

CHẾ
PH
DI
IANG
HINH

CHẾ
PH
DI
IANG
HINH

Người ta chưa biết Zestril có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Lisinopril được tiết ra sữa chuột đang cho bú. Không nên dùng Zestril ở phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Khi lái xe hoặc vận hành máy, nên xem xét tình huống có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn sau đã được quan sát và ghi nhận trong khi dùng Zestril và các thuốc ức chế men chuyển khác 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 ($<0,01\%$) kể cả các trường hợp riêng lẻ.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: giảm haemoglobin, giảm haematocrit.

Rất hiếm: suy tủy xương, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*), thiếu máu tán huyết, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm: tụt đường huyết.

Rối loạn hệ thần kinh và tâm thần

Thường gặp: chóng mặt, nhức đầu.

Ít gặp: thay đổi khí sắc, dị cảm, chóng mặt, rối loạn vị giác, rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp: lú lẫn tâm thần, rối loạn khứu giác.

Tần suất chưa biết: triệu chứng trầm cảm, ngất.

Rối loạn tim mạch

Thường gặp: tác động tư thế (kể cả tụt huyết áp).

Ít gặp: nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có lẽ là thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*), hồi hộp, nhịp tim nhanh. Hiện tượng Raynaud.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: ho.

Ít gặp: viêm mũi.

Rất hiếm: co thắt phế quản, viêm xoang, Viêm phế nang do dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp: nôn, đau bụng, khó tiêu.

Hiếm gặp: khô miệng.

Rất hiếm: viêm tụy, phù mạch tại ruột, viêm tế bào gan hoặc viêm gan ứ mật, vàng da và suy gan (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Rối loạn da và mô dưới da:

Ít gặp: nổi mẩn, ngứa, 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 thuốc*).

Hiếm gặp: nổi mề đay, rụng tóc, vẩy nến.

Rất hiếm: loét mô hôi, bệnh pemphigus, hoại tử biểu bì gây độc, hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng, 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 thận và tiết niệu

Thường gặp: rối loạn chức năng thận.

Hiếm gặp: urê huyết, suy thận cấp.

Rất hiếm: thiếu niệu/vô niệu.

Rối loạn nội tiết:

Tần suất chưa biết: bài tiết hormone kháng lợi tiểu không thích hợp.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Ít gặp: bất lực.

Hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ

Ít gặp: mệt mỏi, suy nhược.

Các kết quả xét nghiệm

Ít gặp: tăng urê máu, tăng creatinine huyết thanh, tăng men gan, tăng kali máu.

Hiếm gặp: tăng bilirubin huyết thanh, giảm natri máu.

Dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy lisinopril nói chung được dung nạp tốt ở trẻ em tăng huyết áp, do đó thông tin an toàn trong nhóm tuổi này là tương đương như khi quan sát ở người lớn.

QUÁ LIỀU

Đã có một vài dữ liệu về quá liều trên người. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm tụt huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí phổi, nhanh nhịp tim, đánh trống ngực, chậm nhịp tim, chóng mặt, lo âu và ho.

Khuyến cáo điều trị quá liều là truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Nếu hạ huyết áp nặng xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở tư thế chống sốc. Cũng có thể xem xét điều trị với angiotensin II và/hoặc catecholamin tiêm tĩnh mạch nếu có sẵn. Nếu mới uống thuốc quá liều, áp dụng các biện pháp nhằm đào thải Zestril (như gây nôn, rửa dạ dày, uống chất hấp thu và natri sulfate). Có thể loại Zestril ra khỏi hệ tuần hoàn bằng phương pháp thẩm phân máu (xem *Lưu ý và Thận Trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). Đặt máy tạo nhịp được chỉ định trong tình trạng chậm nhịp tim kháng trị. Cần theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ chất điện giải và creatinine trong huyết thanh.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu: thuốc ức chế men chuyển angiotensin

Mã ATC: C09 AA03

Zestril là chất ức chế men peptidyl dipeptidase.

Lisinopril ức chế men chuyển angiotensin (ACE), là chất xúc tác sự chuyển đổi angiotensin I thành chất peptide có mạch là angiotensin II. Angiotensin II cũng kích thích sự tiết aldosterone từ vỏ thượng thận. Ức chế ACE làm giảm nồng độ angiotensin II dẫn đến giảm tính co mạch và giảm tiết aldosterone. Sự giảm tiết aldosterone có thể làm 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-aldosterone, 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 tương tự như kininase II, là men thoái biến bradykinin. Nồng độ gia tăng của bradykinin, một peptide 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.

Tác động của Zestril trên tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh trong suy tim đã được nghiên cứu bằng cách so sánh liều cao (32,5 mg hoặc 35 mg, ngày 1 lần) với liều thấp 2,5 mg hoặc 5 mg, ngày 1 lần). Trong một nghiên cứu trên 3164 bệnh nhân với thời gian theo dõi bình quân là 46 tháng đối với bệnh nhân sống sót, dùng liều cao Zestril đã giảm 12% nguy cơ đối với tiêu chí kết hợp tử vong do tất cả các nguyên nhân và nhập viện do tất cả các nguyên nhân ($p=0,002$) và giảm 8% nguy cơ tử vong do tất cả nguyên nhân và nhập viện do bệnh tim mạch ($p=0,036$) so với khi dùng liều thấp. Người ta cũng đã ghi nhận giảm nguy cơ tử vong do tất cả nguyên nhân (8%; $p=0,128$) và giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch (10%; $p=0,073$). Trong một phân tích post-hoc, số bệnh nhân nhập viện do suy tim giảm 24% ($p=0,002$) ở bệnh nhân dùng liều cao Zestril so với liều thấp. Lợi ích về triệu chứng là tương tự ở cả hai nhóm dùng Zestril liều cao và liều thấp.

Kết quả nghiên cứu chứng tỏ là tổng quan biến cố ngoại ý ở bệnh nhân điều trị liều cao hoặc liều thấp Zestril đều tương tự nhau về bản chất cũng như số lượng. Các biến cố dự đoán trước do thuốc ức chế men chuyển như là hạ huyết áp hoặc thay đổi chức năng thận có thể kiểm soát được và hiếm khi phải ngưng điều trị. Triệu chứng ho ít xảy ra hơn ở bệnh nhân dùng Zestril liều cao so với dùng liều thấp.

Trong thử nghiệm GISSI-3 dùng thiết kế giai thừa 2x2 để so sánh tác động của Zestril và glyceryl trinitrate dùng riêng lẻ hoặc kết hợp trong 6 tuần so với nhóm chứng. Thử nghiệm thực hiện trên 19.394 bệnh nhân dùng thuốc trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim. Zestril cho thấy giảm nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (11%, $2p = 0,03$). Glyceryl trinitrate làm giảm nguy cơ không đáng kể nhưng sự kết hợp giữa Zestril và glyceryl trinitrate làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong so với nhóm chứng (17%, $2p = 0,02$). Trong phân nhóm người cao tuổi (> 70 tuổi) và phụ nữ, đã được xác định là các nhóm có nguy cơ tử vong cao, người ta đã ghi nhận có lợi ích đáng kể đối với tiêu chí kết hợp tỷ lệ tử vong và chức năng tim. Tiêu chí đánh giá kết hợp cho toàn bộ bệnh nhân cũng như cho các nhóm nguy cơ cao tại thời điểm 6 tháng cũng chứng tỏ lợi ích đáng kể trên bệnh nhân dùng Zestril hoặc Zestril kết hợp với glyceryl trinitrate trong 6 tuần, cho thấy Zestril có tác động dự phòng. Cũng như điều trị với những thuốc giãn mạch khác, việc điều trị bằng Zestril có thể kèm với

việc tăng tần suất hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận nhưng không có sự tăng tỷ lệ thuận tần suất tử vong.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh Zestril với thuốc chẹn kênh canxi trên 335 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng huyết áp, mới bắt đầu có bệnh thận biểu thị bằng triệu chứng vi albumin niệu, dùng Zestril 10-20 mg, ngày 1 lần trong 12 tháng, làm giảm 13 mmHg huyết áp tâm thu, 10 mmHg huyết áp tâm trương và 40% tốc độ tiết albumin niệu. Khi so sánh với thuốc chẹn kênh canxi cũng gây giảm huyết áp tương tự, bệnh nhân dùng Zestril chứng tỏ có tốc độ tiết albumin niệu giảm nhiều hơn đáng kể, cung cấp bằng chứng chứng minh tác động ức chế men chuyển của Zestril làm giảm vi albumin niệu qua cơ chế trực tiếp trên mô thận ngoài tác động hạ huyết áp.

ACE, được biết có hiện diện ở tế bào nội mạc và hoạt tính ACE gia tăng ở bệnh nhân đái tháo đường dẫn đến sự tạo thành angiotensin II và phân hủy bradykinin, làm tăng tổn thương tế bào nội mạc do tăng đường huyết. Thuốc ức chế men chuyển, kể cả lisinopril, ngăn cản sự tạo thành angiotensin II và sự phân hủy bradykinin và do đó cải thiện tình trạng rối loạn chức năng tế bào nội mạc.

Điều trị với lisinopril không ảnh hưởng đến sự kiểm soát đường huyết như được ghi nhận qua sự thiếu hụt tác động đáng kể trên các mức haemoglobin gắn glucose (HbA1c).

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 115 bệnh nhân huyết áp tăng, từ 6-16 tuổi, bệnh nhân cân nặng dưới 50 kg sử dụng 0,625 mg, 2,5 mg hoặc 20 mg Zestril một lần mỗi ngày, và bệnh nhân có cân nặng từ 50 kg trở lên sử dụng 1,25 mg, 5 mg hoặc 40 mg Zestril một lần mỗi ngày. Sau 2 tuần, dùng Zestril một lần mỗi ngày làm huyết áp giảm một cách phụ thuộc liều mà hiệu quả hạ huyết áp không đổi được chứng minh ở liều lớn hơn 1,25 mg.

Tác dụng này đã được xác định ở giai đoạn ngưng thuốc, khi huyết áp tâm trương ở bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược tăng khoảng 9 mm Hg so với bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để duy trì liều trung và cao của Zestril. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc liều của Zestril là đồng nhất giữa các nhóm nhân khẩu học: tuổi tác, giai đoạn dậy thì, giới tính và chủng tộc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lisinopril là một thuốc ức chế men chuyển không chứa sulphydryl, dùng đường uống.

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, mức độ hấp thu trung bình của lisinopril là khoảng 25%, với sự biến thiên theo từng bệnh nhân 6-60% đối với các liều được nghiên cứu (5-80 mg). Độ khả dụng sinh học tuyệt đối giảm khoảng 16% ở bệnh nhân suy tim. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu lisinopril.

Phân bố

Lisinopril dường như không gắn kết với protein huyết tương khác ngoài men chuyển angiotensin trong máu (ACE). Các nghiên cứu trên chuột cho thấy lisinopril ít vượt qua hàng rào máu-não.

Thải trừ

Lisinopril không qua chuyển hóa và bài tiết toàn bộ dưới dạng không đổi ra nước tiểu. Ở các liều lặp lại, lisinopril có thời gian bán hủy có hiệu quả do tích lũy thuốc là 12,6 giờ. Hệ số thanh thải lisinopril ở người khỏe mạnh 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% như được xác định qua lượng thuốc qua đường tiểu) nhưng tăng mức độ và thời gian tiếp xúc với thuốc (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do giảm thanh thải.

Bệnh nhân suy thận

Tổn thương chức năng thận làm giảm thải trừ thuốc lisinopril, vốn được tiết qua thận nhưng sự giảm này chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 30-80 ml/phút), AUC trung bình chỉ tăng 13%, trong khi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 5-30 ml/phút) AUC trung bình được ghi nhận tăng lên gấp 4,5 lần.

Lisinopril có thể được đào thải qua 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 là 40-55 ml/phút.

Bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân suy tim có mức độ và thời gian tiếp xúc với lisinopril lớn hơn khi so với người khỏe mạnh (AUC tăng trung bình 125%), nhưng nếu dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu của lisinopril, hấp thu sẽ giảm khoảng 16% so với người khỏe mạnh.

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 so với bệnh nhân trẻ tuổi (tăng khoảng 60%).

Trẻ em

Thông tin được động học của lisinopril được nghiên cứu ở 29 bệnh nhân nhi tăng huyết áp, từ 6 đến 16 tuổi, với chỉ số GFR trên 30 ml/phút/1,73m². Sau khi sử dụng liều 0,1-0,2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của lisinopril đạt trạng thái ổn định xảy ra trong vòng 6 giờ, và mức độ hấp thu dựa trên lượng thu hồi trong nước tiểu khoảng 28%. Những giá trị này tương tự như giá trị thu được trước đây ở người lớn.

AUC và C_{max} ở trẻ em trong nghiên cứu này đã phù hợp với kết quả đã quan sát ở người lớn.

TÁ DƯỢC

Mannitol, calci hydrogen phosphat dihydrat, oxid sắt đỏ E172, tinh bột ngô, tinh bột đã được tiến gelatin hóa, magnesi stearat.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

DẠNG TRÌNH BÀY

Viên nén Zestril 5 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

Viên nén Zestril 10 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

Viên nén Zestril 20 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÉ ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM.

NHÀ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.

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

Ngày hiệu đính toa thuốc: tháng 10/2012.

CV.000-069-775.5.0

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

© AstraZeneca 2005-2012



Handwritten signature

AstraZeneca

PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Văn Thanh



việc tăng tần suất hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận nhưng không có sự tăng tỷ lệ thuận tần suất tử vong.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh Zestril với thuốc chẹn kênh canxi trên 335 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng huyết áp, mới bắt đầu có bệnh thận biểu thị bằng triệu chứng vi albumin niệu, dùng Zestril 10-20 mg, ngày 1 lần trong 12 tháng, làm giảm 13 mmHg huyết áp tâm thu, 10 mmHg huyết áp tâm trương và 40% tốc độ tiết albumin niệu. Khi so sánh với thuốc chẹn kênh canxi cũng gây giảm huyết áp tương tự, bệnh nhân dùng Zestril chứng tỏ có tốc độ tiết albumin niệu giảm nhiều hơn đáng kể, cung cấp bằng chứng chứng minh tác động ức chế men chuyển của Zestril làm giảm vi albumin niệu qua cơ chế trực tiếp trên mô thận ngoài tác động hạ huyết áp.

ACE, được biết có hiện diện ở tế bào nội mạc và hoạt tính ACE gia tăng ở bệnh nhân đái tháo đường dẫn đến sự tạo thành angiotensin II và phân hủy bradykinin, làm tăng tổn thương tế bào nội mạc do tăng đường huyết. Thuốc ức chế men chuyển, kể cả lisinopril, ngăn cản sự tạo thành angiotensin II và sự phân hủy bradykinin và do đó cải thiện tình trạng rối loạn chức năng tế bào nội mạc.

Điều trị với lisinopril không ảnh hưởng đến sự kiểm soát đường huyết như được ghi nhận qua sự thiếu hụt tác động đáng kể trên các mức haemoglobin gắn glucose (HbA1c).

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 115 bệnh nhân huyết áp tăng, từ 6-16 tuổi, bệnh nhân cân nặng dưới 50 kg sử dụng 0,625 mg, 2,5 mg hoặc 20 mg Zestril một lần mỗi ngày, và bệnh nhân có cân nặng từ 50 kg trở lên sử dụng 1,25 mg, 5 mg hoặc 40 mg Zestril một lần mỗi ngày. Sau 2 tuần, dùng Zestril một lần mỗi ngày làm huyết áp giảm một cách phụ thuộc liều mà hiệu quả hạ huyết áp không đổi được chứng minh ở liều lớn hơn 1,25 mg.

Tác dụng này đã được xác định ở giai đoạn ngưng thuốc, khi huyết áp tâm trương ở bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược tăng khoảng 9 mm Hg so với bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để duy trì liều trung và cao của Zestril. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc liều của Zestril là đồng nhất giữa các nhóm nhân khẩu học: tuổi tác, giai đoạn dậy thì, giới tính và chủng tộc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lisinopril là một thuốc ức chế men chuyển không chứa sulphydryl, dùng đường uống.

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, mức độ hấp thu trung bình của lisinopril là khoảng 25%, với sự biến thiên theo từng bệnh nhân 6-60% đối với các liều được nghiên cứu (5-80 mg). Độ khả dụng sinh học tuyệt đối giảm khoảng 16% ở bệnh nhân suy tim. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu lisinopril.

Phân bố

Lisinopril dường như không gắn kết với protein huyết tương khác ngoài men chuyển angiotensin trong máu (ACE). Các nghiên cứu trên chuột cho thấy lisinopril ít vượt qua hàng rào máu-não.

Thải trừ

Lisinopril không qua chuyển hóa và bài tiết toàn bộ dưới dạng không đổi ra nước tiểu. Ở các liều lặp lại, lisinopril có thời gian bán hủy có hiệu quả do tích lũy thuốc là 12,6 giờ. Hệ số thanh thải lisinopril ở người khỏe mạnh 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% như được xác định qua lượng thuốc qua đường tiểu) nhưng tăng mức độ và thời gian tiếp xúc với thuốc (khoảng 50%) so với người khỏe mạnh do giảm thanh thải.

Bệnh nhân suy thận

Tổn thương chức năng thận làm giảm thải trừ thuốc lisinopril, vốn được tiết qua thận nhưng sự giảm này chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 30-80 ml/phút), AUC trung bình chỉ tăng 13%, trong khi ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 5-30 ml/phút) AUC trung bình được ghi nhận tăng lên gấp 4,5 lần.

Lisinopril có thể được đào thải qua 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 là 40-55 ml/phút.

Bệnh nhân suy tim

Bệnh nhân suy tim có mức độ và thời gian tiếp xúc với lisinopril lớn hơn khi so với người khỏe mạnh (AUC tăng trung bình 125%), nhưng nếu dựa vào lượng thuốc qua đường tiểu của lisinopril, hấp thu sẽ giảm khoảng 16% so với người khỏe mạnh.

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 so với bệnh nhân trẻ tuổi (tăng khoảng 60%).

Trẻ em

Thông tin dược động học của lisinopril được nghiên cứu ở 29 bệnh nhân nhi tăng huyết áp, từ 6 đến 16 tuổi, với chỉ số GFR trên 30 ml/phút/1,73m². Sau khi sử dụng liều 0,1-0,2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương của lisinopril đạt trạng thái ổn định xảy ra trong vòng 6 giờ, và mức độ hấp thu dựa trên lượng thu hồi trong nước tiểu khoảng 28%. Những giá trị này tương tự như giá trị thu được trước đây ở người lớn.

AUC và C_{max} ở trẻ em trong nghiên cứu này đã phù hợp với kết quả đã quan sát ở người lớn.

TÁ DƯỢC

Mannitol, calci hydrogen phosphat dihydrat, oxid sắt đỏ E172, tinh bột ngô, tinh bột đã được tiến gelatin hóa, magnesi stearat.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

DẠNG TRÌNH BÀY

Viên nén Zestril 5 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

Viên nén Zestril 10 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

Viên nén Zestril 20 mg, hộp 2 vỉ, vỉ 14 viên.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM.

NHÀ SẢN XUẤT

AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd.

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

Ngày hiệu đính toa thuốc: tháng 10/2012.

CV.000-069-775.5.0

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

© AstraZeneca 2005-2012



Handwritten signature/initials



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh