

R_x

AMPRIL HL 2.5 MG/12.5 MG TABLETS

AMPRIL HD 5 MG/25 MG TABLETS

Ramipril/hydrochlorothiazide



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần: Mỗi viên nén chứa

Dược chất:

Ampril HL 2.5 mg/12.5 mg tablets: mỗi viên nén chứa 2,5 mg ramipril và 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Ampril HD 5 mg/25 mg tablets: mỗi viên nén chứa 5 mg ramipril và 25 mg hydrochlorothiazide.

Tá dược: Hypromellose 6cP, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, sodium stearyl fumarate.

Dạng bào chế: Viên nén.

Ampril HL 2.5 mg/12.5 mg tablets: viên màu trắng đến trắng ngà, tròn, cạnh vát và khắc chữ C trên một mặt.

Ampril HD 5 mg/25 mg tablets: viên màu trắng đến trắng ngà, tròn, cạnh vát, vạch chia ở một mặt và mặt khác khắc chữ S. Viên có thể chia thành liều bằng nhau.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp.

Kết hợp để điều trị những bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ bởi điều trị riêng với ramipril hoặc riêng với hydrochlorothiazide. Liều được khuyến cáo dựa trên liều đơn của từng hoạt chất đã được chỉ định.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

Ampril HL và Ampril HD có thể được uống trước hoặc cùng hoặc sau khi ăn, bởi vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc (xem phần dược lực học).

Ampril HL và Ampril HD được uống với nước. Không được nhai hoặc nghiền nát.

Liều dùng

Liều khuyên dùng Ampril HL là một lần mỗi ngày vào cùng một thời điểm, thường vào buổi sáng.



Người lớn

Liều phụ thuộc vào tình trạng huyết áp từng bệnh nhân (xem phần cảnh báo và thận trọng). Ampril HL và Ampril HD nên được bắt đầu với liều thấp nhất hiện có. Nếu cần thiết, liều lượng có thể tăng dần để đạt được huyết áp mục tiêu; liều tối đa của ramipril là 10 mg và hydrochlorothiazide là 25 mg mỗi ngày.

Dân số đặc biệt

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu

Những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu, vì hạ huyết áp có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị, nên thận trọng khi dùng. Phải xem xét giảm liều thuốc lợi tiểu hoặc ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi điều trị với Ampril HL hoặc Ampril HD.

Nếu không thể ngưng, nên điều trị với liều thấp nhất Ramipril (1,25 mg mỗi ngày). Sau đó thay đổi sang liều ban đầu mỗi ngày không quá 2,5 mg ramipril/ 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Những bệnh nhân suy thận

Ampril HL và Ampril HD chống chỉ định với bệnh nhân suy thận vì hydrochlorothiazide (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút) (xem phần chống chỉ định). Phải giảm liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 đến 60 ml/phút nên được điều trị với liều kết hợp thấp nhất của ramipril và hydrochlorothiazide sau khi dùng riêng ramipril. Liều tối đa ramipril là 5 mg và hydrochlorothiazide là 25 mg mỗi ngày.

Những bệnh nhân suy gan

Những bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, điều trị với Ampril HL và Ampril HD phải được sử dụng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và liều tối đa là 2,5 mg và 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Ampril HL và Ampril HD chống chỉ định với bệnh nhân suy gan nặng (xem phần chống chỉ định).

Bệnh nhân lớn tuổi

Liều ban đầu thấp hơn và liều tiếp theo nên tăng từ từ vì những tác dụng không mong muốn xảy ra ở người già và bệnh nhân quá già yếu.

Bệnh nhân trẻ em

Ampril HL và Ampril HD không được sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Chống chỉ định:

- Nhạy cảm với thành phần của thuốc hoặc ức chế ACE khác (enzyme chuyển hóa angiotensine), hydrochlorothiazide, hoặc những thuốc đái tháo đường, sulfonamide hoặc tá dược.
- Tiền sử phù mạch (di truyền, tự phát hoặc phù mạch trước đó do chất ức chế ACE hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II AIIRAs).

- Điều trị ngoài cơ thể làm dính máu với bề mặt tích điện âm (xem phần tương tác thuốc).
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở một thận hoạt động đơn lẻ.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kì (xem phần cảnh báo và thận trọng, khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).
- Cho con bú (xem phần khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).
- Suy giảm chức năng thận nghiêm trọng với độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút.
- Rối loạn điện giải liên quan đến lâm sàng có thể nặng hơn sau khi điều trị với Ampril HL và Ampril HD (xem phần cảnh báo và thận trọng).
- Suy giảm nghiêm trọng chức năng gan, bệnh não gan.
- Sử dụng đồng thời Ampril HL và Ampril HD với sản phẩm chứa aliskiren chống chỉ định với bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) (xem phần tương tác thuốc và dược lực học).
- Sử dụng kết hợp với sacubitril/valsartan. Ampril HL và Ampril HD không được bắt đầu sớm hơn 36 tiếng sau khi sử dụng liều cuối cùng sacubitril/valsartan (xem phần cảnh báo và thận trọng và tương tác thuốc).

Cảnh báo và thận trọng:

Dân số đặc biệt

Phụ nữ có thai: những thuốc ức chế ACE như ramipril, hoặc ức chế thụ thể Angiotensin II (AIIRAs) không được dùng trong thời kỳ mang thai. Trừ khi cần nhắc tiếp tục điều trị thuốc men chuyển là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi thuốc điều trị cao huyết áp an toàn cho phụ nữ có thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị với chất ức chế ACE/AIIRAs ngay lập tức, và nếu thích hợp, liệu pháp thay thế nên được bắt đầu (xem phần chống chỉ định và khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).

- Những bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp đặc biệt

Những bệnh nhân với hệ thống renin-angiotensin-aldosterone hoạt động mạnh có nguy cơ giảm huyết áp cấp tính và suy giảm chức năng thận do ức chế ACE, đặc biệt khi chất ức chế ACE hoặc thuốc lợi tiểu dùng đồng thời được dùng lần đầu hoặc tăng liều đầu tiên. Sự kích hoạt đáng kể của hệ renin-angiotensin-aldosterone được dự đoán và giám sát y tế là cần thiết, bao gồm:

- Những bệnh nhân cao huyết áp nặng.
- Bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù.
- Bệnh nhân có cản trở dòng vào hoặc ra thất trái có liên quan đến huyết động (ví dụ hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá).
- Bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên với thận bên đối diện bình thường.
- Bệnh nhân mất nước và muối.
- Bệnh nhân xơ gan hoặc xơ gan cổ trướng.

- Bệnh nhân đang phẫu thuật lớn hoặc đang gây mê với các tác nhân làm hạ huyết áp.

Nói chung, nên điều chỉnh tình trạng mất nước, giảm thể tích máu và mất muối trước khi bắt đầu điều trị (tuy nhiên ở bệnh nhân suy tim, hành động khắc phục phải được cân nhắc cẩn thận).

Phẫu thuật

Nên ngưng điều trị 1 ngày trước khi phẫu thuật đối với bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế enzyme chuyển hóa angiotensin.

Bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cục bộ ở tim hoặc não trong trường hợp hạ huyết áp cấp tính

Giai đoạn điều trị ban đầu cần có sự giám sát y tế đặc biệt.

- *Cường aldosterone nguyên phát*

Ramipril + hydrochlorothiazide không đại diện cho điều trị cường aldosterone nguyên phát. Nếu sử dụng ramipril + hydrochlorothiazide ở bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát, yêu cầu giám sát nồng độ kali trong máu cẩn thận.

- *Người già*: xem phần cách dùng, liều dùng.
- *Những bệnh nhân bệnh gan*: Rối loạn điện giải do điều trị bằng thuốc lợi tiểu bao gồm hydrochlorothiazide có thể gây ra bệnh não ở bệnh nhân bệnh gan.

Giám sát chức năng thận

Chức năng thận nên được đánh giá trước và trong suốt quá trình điều trị và điều chỉnh liều đặc biệt trong những tuần điều trị đầu. Theo dõi đặc biệt cẩn thận ở những bệnh nhân suy thận (xem phần liều dùng, cách dùng). Có nguy cơ suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân suy tim sung huyết hoặc sau khi ghép thận hoặc với những bệnh nhân có bệnh lý mạch máu bao gồm bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên liên quan đến huyết động.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận, thiazide có thể gây kết tủa urê huyết. Các ảnh hưởng tích lũy của hoạt chất có thể làm phát triển ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nếu suy thận tiến triển, có thể cân nhắc đến việc ngừng điều trị thuốc lợi tiểu (xem phần chống chỉ định).

Mất cân bằng điện giải

Đối với các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên kiểm tra định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh trong những khoảng thời gian thích hợp. Thuốc nhóm thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể gây ra mất cân bằng nước và điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu và nhiễm kiềm chuyển hóa giảm clo huyết). Mặc dù hạ kali huyết có thể phát triển khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide, điều trị đồng thời với ramipril có thể giảm kali máu do lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu lớn nhất ở những bệnh nhân xơ gan, ở những bệnh nhân bị bài niệu nhanh, những bệnh nhân đang điều trị cân bằng điện giải và những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH (xem phần tương tác thuốc). Đo nồng độ kali nên được thực hiện lần đầu trong suốt tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị. Nên điều chỉnh nếu nồng độ kali thấp được

phát hiện. Hạ natri máu hòa loãng có thể xảy ra. Ban đầu giảm nồng độ natri có thể không có triệu chứng và cần thiết kiểm tra thường xuyên. Nên kiểm tra thường xuyên bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân xơ gan. Thiazide được chứng minh là tăng bài tiết magie trong nước tiểu làm hạ kali máu.

Theo dõi điện giải: tăng kali huyết

Những chất ức chế men chuyển ACE (thuốc ức chế men chuyển angiotensin) có thể gây ra tăng kali máu vì chúng ức chế giải phóng aldosterone. Thường thì những bệnh nhân có chức năng thận bình thường không bị ảnh hưởng. Tăng kali huyết được giám sát ở những bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế men chuyển ACE bao gồm Ampril HL và Ampril HD. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali huyết gồm suy thận, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường không kiểm soát, hoặc những người sử dụng muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali và những hoạt chất làm tăng kali huyết khác hoặc những chất kết hợp làm tăng kali huyết thanh (ví dụ: heparin, trimethoprim hoặc co-trimoxazole cũng như trimethoprim/sulfamethoxazole) và đặc biệt thuốc đối kháng aldosterone hoặc chẹn thụ thể angiotensin hoặc các tình trạng như mất nước, suy tim mất bù cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và thuốc chẹn thụ thể angiotensin nên được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân uống ức chế men chuyển ACE, nên theo dõi kali huyết thanh và chức năng thận. Nếu sử dụng đồng thời các tác nhân trên là phù hợp, thường xuyên theo dõi kali huyết thanh (xem phần tương tác thuốc).

Theo dõi điện giải: hạ natri huyết

Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH) và hạ natri huyết đã được quan sát ở một số bệnh nhân được điều trị với ramipril. Nồng độ natri huyết được theo dõi thường xuyên ở người già và bệnh nhân có nguy cơ hạ natri huyết.

Bệnh não gan

Rối loạn điện giải do điều trị bằng thuốc lợi tiểu bao gồm hydrochlorothiazide có thể gây ra bệnh não gan ở những bệnh nhân bị bệnh gan. Điều trị nên được ngừng ngay lập tức trong trường hợp bệnh não gan.

Tăng calci huyết

Hydrochlorothiazide kích thích tái hấp thu calci ở thận và có thể gây tăng calci huyết. Nó có thể can thiệp vào kết quả xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Quá mẫn/phù mạch

Phù mạch được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bởi thuốc ức chế ACE bao gồm ramipril (xem phần tác dụng phụ).

Sử dụng đồng thời ức chế ACE với sacubitril/valsartan chống chỉ định vì tăng nguy cơ phù mạch. Điều trị với sacubitril/valsartan không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng ramipril/hydrochlorothiazide. Điều trị với ramipril/hydrochlorothiazide không được bắt đầu sớm

hơn 36 giờ sau liều cuối cùng sacubitril/valsartan (xem phần chống chỉ định và tương tác thuốc). Sử dụng đồng thời ức chế ACE với racecadotril, ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (sưng phù đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy giảm hô hấp) (xem phần tương tác thuốc). Thận trọng khi bắt đầu sử dụng racecadotril, ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE.

Ngưng sử dụng Ampril HL và Ampril HD đối với những trường hợp phù mạch.

Liệu pháp khẩn cấp nên được tiến hành ngay lập tức. Bệnh nhân nên được theo dõi ít nhất từ 12 đến 24 giờ và xuất viện sau khi hết triệu chứng.

Phù mạch đường ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị thuốc ức chế ACE bao gồm Ampril HL và Ampril HD (xem phần tác dụng không mong muốn). Những bệnh nhân này có triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn). Phù mạch đường ruột hết sau khi ngừng thuốc ức chế ACE.

Phản ứng phản vệ trong suốt giải mẫn cảm

Khả năng xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng phản vệ và phản vệ với nọc độc côn trùng và những tác nhân dị ứng khác tăng lên với thuốc ức chế ACE. Ngưng tạm thời Ampril HL và Ampril HD nên được cân nhắc trước khi giải mẫn cảm.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt hiếm gặp và suy tủy xương đã được báo cáo. Khuyến cáo nên theo dõi chất lượng bạch cầu để phát hiện tình trạng giảm bạch cầu. Theo dõi thường xuyên hơn được khuyến cáo trong giai đoạn đầu điều trị và những bệnh nhân chức năng thận, những bệnh nhân đồng thời mắc bệnh collagen (ví dụ: bệnh lupus ban đỏ và xơ cứng bì), và những bệnh nhân này được điều trị với những thuốc gây ra sự thay đổi về máu (xem phần tương tác thuốc và tác dụng phụ).

Cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng

Hydrochlorothiazide là sulfonamide có thể gây ra phản ứng riêng, có thể gây ra cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng. Các triệu chứng bao gồm sự khởi đầu cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính chưa được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị ban đầu chính là ngưng hydrochlorothiazide nhanh nhất có thể. Có thể cần điều trị y tế và can thiệp phẫu thuật kịp thời nếu tăng nhãn áp không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ của tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulphonamide hoặc penicillin.

Khác biệt sắc tộc

Những thuốc ức chế ACE gây ra tỉ lệ phù mạch ở bệnh nhân da đen cao hơn. Như những thuốc ức chế ACE khác, ramipril có thể ít hiệu quả hơn trong việc giảm huyết áp ở bệnh nhân da đen

hơn những bệnh nhân khác, có thể tỉ lệ tăng huyết áp với nồng độ renin thấp ở dân số cao huyết áp da đen.

Vận động viên

Hydrochlorothiazide có thể tạo kết quả dương tính ở thử nghiệm chống doping.

Ảnh hưởng chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thiazide có thể làm dung nạp glucose. Ở bệnh nhân tiểu đường, yêu cầu điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc hạ đường huyết. Điều trị bằng thiazide có thể có đái tháo đường tiềm ẩn. Tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có liên quan đến điều trị bằng thiazide. Tăng acid uric máu hoặc bệnh gút nặng có thể xảy ra đối với một số bệnh nhân điều trị bằng thiazide.

Ho

Ho đã được báo cáo với thuốc ức chế ACE. Đặc trưng là ho khan, dai dẳng và ngưng khi dừng điều trị. Ho do thuốc ức chế ACE nên được coi là phản chẩn đoán để phân biệt với ho.

Khác

Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra đối với bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Khả năng xảy ra đợt cấp tính hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ đã được báo cáo.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy sử dụng kết hợp ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem phần tương tác thuốc và dược lực học).

Nếu điều trị bằng hệ ức chế kép là cần thiết, nên được giám sát bởi bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chức năng thận, điện giải và huyết áp. Ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II không nên sử dụng đồng thời ở bệnh nhân bệnh thận tiểu đường.

Ung thư da không hắc tố

Tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [Ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với liều tích lũy ngày càng tăng của việc tiếp xúc với hydrochlorothiazide (HCTZ) đã được quan sát trong hai nghiên cứu dịch tễ học ở Cơ quan đăng ký ung thư quốc gia Đan Mạch. Sự nhạy ánh sáng của HCTZ có thể thể là cơ chế của NSMC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ của NMSC và nên kiểm tra da thường xuyên và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Có thể có các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp có tiếp xúc, khuyến cáo bệnh nhân để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Cần kiểm tra các tổn thương da kịp thời bao gồm sinh thiết kiểm tra mô học. Sử dụng HCTZ có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân bị NMSC trước đó (xem phần tác dụng không mong muốn).

Phụ nữ có thai và cho con bú:

Ampril HL và Ampril HD không được khuyến cáo trong suốt quý đầu tiên của thai kỳ (xem phần cảnh báo và thận trọng) và chống chỉ định trong suốt quý hai và quý ba (xem phần chống chỉ định).

Phụ nữ có thai

Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi uống thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận. Tuy nhiên, không loại trừ rủi ro tăng nhẹ. Trừ khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi phương pháp điều trị cao huyết áp an toàn đối với phụ nữ mang thai. Khi mang thai được chẩn đoán, nên ngưng ngay điều trị, và nên bắt đầu với liệu pháp thay thế. Điều trị bằng thuốc ức chế ACE/thuốc kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRA) trong suốt quý hai và quý ba của thai kỳ được biết gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và nhiễm độc trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết), (xem phần dữ liệu tiền lâm sàng). Nếu điều trị thuốc ức chế ACE xảy ra từ quý hai của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ACE nên được giám sát chặt chẽ về hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali huyết (xem phần chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng).

Có rất ít kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazide trong suốt thai kỳ, đặc biệt trong quý đầu tiên. Nghiên cứu trên động vật cũng không đủ.

Hydrochlorothiazide qua được nhau thai. Hydrochlorothiazide dùng kéo dài trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ, có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ ở nhau thai và nguy cơ chậm phát triển. Hơn nữa, rất hiếm trường hợp hạ đường huyết và giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được báo cáo. Hydrochlorothiazide có thể làm giảm thể tích huyết tương cũng như lưu lượng máu tử cung.

Hydrochlorothiazide không nên được sử dụng tăng huyết áp cơ bản ở phụ nữ có thai, ngoại trừ một số trường hợp hiếm không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú

Ampril HL và Ampril HD chống chỉ định với phụ nữ cho con bú.

Ramipril và hydrochlorothiazide được bài tiết vào sữa mẹ và ảnh hưởng đến trẻ đang bú nếu sử dụng liều điều trị ramipril và hydrochlorothiazide được dùng cho phụ nữ cho con bú. Không có đủ thông tin về sử dụng ramipril trong thời kỳ cho con bú và điều trị thay thế có hồ sơ an toàn được ưu tiên với phụ nữ cho con bú, đặc biệt trẻ mới sinh và sinh thiếu tháng. Hydrochlorothiazide được bài tiết vào sữa mẹ. Thiazide ức chế tiết sữa. Quá mẫn với các chất có nguồn gốc sulphonamide, hạ kali huyết và vàng da có thể xảy ra. Bởi vì khả năng xảy ra tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ đối với cả hai hoạt chất, nên đưa ra quyết định có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng điều trị tính đến tầm quan trọng của điều trị với người mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Viên nén Ramipril/hydrochlorothiazide có ảnh hưởng ít đến trung bình tới khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Một vài tác dụng không mong muốn (ví dụ: triệu chứng giảm huyết áp như chóng mặt) có thể làm suy yếu khả năng tập trung của bệnh nhân và do đó tạo thành nguy cơ trong các trường hợp đặc biệt (vận hành xe và máy móc).

Điều này có thể xảy ra đặc biệt lúc bắt đầu điều trị, hoặc khi thay đổi qua thuốc khác. Sau liều đầu tiên hoặc tăng liều tiếp theo, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc khoảng vài giờ.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng thuốc ức ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có tần suất cao các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ (xem phần chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng và dược lực học).

Những kết hợp chống chỉ định

Sử dụng kết hợp ACE với sacubitril/valsartan chống chỉ định vì tăng nguy cơ phù mạch (xem phần chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng).

Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt điện tích âm như lọc máu hoặc lọc máu với màng siêu lọc (ví dụ: màng polyacrylonitrile) và sự ngưng tụ anaphylactoid tỉ trọng thấp với dextran sulphate vì tăng nguy cơ phản ứng phản vệ nặng (xem phần chống chỉ định). Nếu như điều trị được yêu cầu, nên cân nhắc sử dụng màng thẩm tách khác nhau hoặc một loại thuốc hạ huyết áp khác.

Khuyến cáo sử dụng

Muối kali, heparin, thuốc lợi tiểu giữ kali và các chất làm tăng kali huyết khác (bao gồm thuốc đối kháng Angiotensin II, trimethoprim và kết hợp liều cố định với sulfamethoxazole, tacrolimus, ciclosporin): mặc dù kali huyết thanh vẫn ở giới hạn bình thường, tăng kali huyết có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng ramipril/hydrochlorothiazide. Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolactone, triamterene, hoặc amiloride), thực phẩm bổ sung kali, hoặc chất thay thế muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết. Khi ramipril/hydrochlorothiazide được dùng đồng thời với những tác nhân tăng kali huyết như trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/cotrimoxazole) vì trimethoprim được biết là thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali như là amiloride. Vì thế, không khuyến cáo kết hợp ramipril/hydrochlorothiazide với những thuốc ở trên. Nếu phối hợp được chỉ định, nên theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole): những bệnh nhân sử dụng kết hợp co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Thuốc hạ huyết áp (ví dụ thuốc lợi tiểu) và những chất khác có thể tăng huyết áp (ví dụ nitrates, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc gây mê, uống rượu, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): có thể lường trước được nguy cơ hạ huyết áp (xem phần liều dùng và cách dùng cho thuốc lợi tiểu).

Những thuốc cường giao cảm vận mạch và những thuốc khác (epinephrine) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của ramipril: khuyến cáo theo dõi huyết áp. Hơn nữa, tác dụng của thuốc cường giao cảm có thể bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazide.

Allopurinol, thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid, procainamide, cytostatics và những thuốc khác có thể làm thay đổi số lượng tế bào máu. Tăng khả năng xảy ra các phản ứng hóa học (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Muối lithium: bài tiết lithium có thể làm giảm thuốc ức chế ACE và vì thế độc tố lithium có thể tăng. Nồng độ lithium phải được giám sát. Sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nguy cơ độc tính lithium và cũng tăng nguy cơ độc tính lithium với thuốc ức chế ACE. Vì thế không khuyến cáo kết hợp ramipril và hydrochlorothiazide với lithium.

Tác nhân chống đái tháo đường bao gồm insulin: có thể xảy ra phản ứng hạ đường huyết. Hydrochlorothiazide có thể làm giảm tác dụng của thuốc đái tháo đường. Đặc biệt theo dõi đường huyết khi bắt đầu điều trị.

Thuốc kháng viêm không steroid và acid acetylsalicylic: giảm huyết áp do ảnh hưởng của Ampril HL và Ampril HD được dự đoán. Hơn nữa, kết hợp điều trị ức chế ACE và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ chức năng thận và tăng kali huyết.

Thuốc chống đông máu đường uống: giảm hiệu quả của thuốc chống đông máu vì sử dụng kết hợp với hydrochlorothiazide.

Corticosteroid, ACTH, amphotericin B, carbenoxolone, một lượng lớn cam thảo, thuốc nhuận tràng (trong trường hợp sử dụng kéo dài), và các tác nhân làm giảm kali huyết hoặc bài tiết kali niệu: tăng nguy cơ hạ kali máu.

Digoxin là hoạt chất kéo dài khoảng QT và chống loạn nhịp tim: độc tính loạn nhịp của chúng có thể tăng lên hoặc tác dụng chống loạn nhịp giảm khi có rối loạn điện giải (ví dụ: hạ kali huyết, thiếu hụt magiê).

Methyldopa: Có thể tan máu.

Colestyramine hoặc các chất trao đổi ion qua đường tiêu hóa khác: giảm hấp thu hydrochlorothiazide. Thuốc lợi tiểu Sulphonamide nên được uống ít nhất một giờ trước hoặc 4 đến 6 giờ sau khi dùng thuốc này.

Thuốc giãn cơ loại Curare: có thể tăng cường hoặc kéo dài ảnh hưởng giãn cơ.

Muối calci và những thuốc tăng calci huyết: Tăng nồng độ calci huyết được dự đoán trong trường hợp sử dụng kết hợp với hydrochlorothiazide; vì thế yêu cầu giám sát calci huyết.

Carbamazepine: nguy cơ hạ natri máu vì ảnh hưởng của hydrochlorothiazide.

Chất cản quang chứa iod: trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu bao gồm hydrochlorothiazide, có nguy cơ tăng suy thận cấp tính, đặc biệt khi sử dụng liều quan trọng chất cản quang chứa iod.

Penicillin: hydrochlorothiazide được bài tiết trong ống tiểu quản xa, và giảm bài tiết penicillin.

Quinine: hydrochlorothiazide giảm bài tiết quinine.

Ciclosporin: tăng kali huyết có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế ACE với ciclosporin.

Khuyến cáo theo dõi kali huyết.

Heparin: tăng kali huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc ức chế ACE với heparin. Khuyến cáo theo dõi kali huyết.

Ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) hoặc Vildagliptin: những bệnh nhân kết hợp ức chế mTOR hoặc vildagliptin có thể tăng nguy cơ phù mạch (xem cảnh báo và thận trọng).

Tác dụng không mong muốn:

Hồ sơ an toàn của ramipril + hydrochlorothiazide bao gồm những phản ứng phụ nặng xảy ra hạ huyết áp và/hoặc cạn kiệt dịch do tăng bài niệu. Hoạt chất ramipril có thể gây ho khan dai dẳng, trong khi hoạt chất hydrochlorothiazide có thể dẫn đến chuyển hóa glucose, lipid và acid uric xấu đi. Hai hoạt chất có tác dụng ngược về kali huyết. Các phản ứng không mong muốn nặng bao gồm phù mạch hoặc phản ứng phản vệ, suy gan hoặc thận, viêm tụy, phản ứng da nghiêm trọng và giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

Tần suất phản ứng có hại được xác định như sau:

- Rất thường gặp ($\geq 1/10$)
- Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Không thường gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)
- Không được biết đến (không thể ước tính từ số lượng có sẵn)

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần.

	Thường gặp	Không thường gặp	Rất hiếm gặp	Không được biết đến
Bướu lành tính,				Ung thư da không hắc tố (ung thư tế

Ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)				bào đáy biểu mô và ung thư tế bào vảy biểu mô) ¹ .
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm huyết sắc tố, thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu.		Suy tủy xương, giảm bạch cầu bao gồm mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan. Máu cô đặc do cạn dịch.
Rối loạn hệ miễn dịch				Phản vệ hoặc phản ứng phản vệ với ramipril hoặc phản ứng phản vệ với hydrochlorothiazide, tăng kháng thể kháng nhân.
Rối loạn nội tiết				Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH).
Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng	Đái tháo đường kiểm soát không đầy đủ, giảm dung nạp glucose, tăng glucose máu, tăng acid uric máu, bệnh gút trầm trọng hơn, tăng cholesterol máu và/hoặc triglyceride vì hydrochlorothiazide.	Chán ăn, giảm thèm ăn. Giảm kali máu, khát vì hydrochlorothiazide.	Tăng kali máu do ramipril.	Giảm natri máu, bệnh tiểu đường, kiểm hóa chuyển hóa, giảm clo huyết, giảm magiê huyết, hạ kali máu, tăng calci huyết, mất nước do hydrochlorothiazide.

Rối loạn tâm thần		Chán nản, thờ ơ, lo lắng, căng thẳng, rối loạn giấc ngủ bao gồm ngủ gà.		Bối rối, bồn chồn, xáo trộn chú ý.
Rối loạn hệ thần kinh trung ương		Đau đầu, chóng mặt.	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn thăng bằng, cảm giác nóng rát, rối loạn vị giác, mất vị giác.	Thiếu máu não bao gồm đột quỵ do thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu não thoáng qua, suy giảm kĩ năng tâm thần vận động, rối loạn khứu giác.
Rối loạn mắt		Rối loạn thị giác bao gồm mờ mắt, viêm kết mạc.		Chứng trông lóa vàng, giảm nước mắt do tăng nhãn áp góc đóng cấp tính vì hydrochlorothiazide
Rối loạn tai và mê đạo		Ù tai.		Giảm khả năng nghe.
Rối loạn tim mạch		Thiếu máu cơ tim cục bộ bao gồm đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, phù nề ngoại vi.		Nhồi máu cơ tim.
Rối loạn cơ		Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đồ bầm mắt.		Huyết khối do cặn kiệt dịch cơ thể, hẹp mạch máu, hội chứng Raynaud's, viêm mạch máu.
Rối loạn hô hấp, lồng	Ho khan, viêm phế quản.	Viêm xoang, khó thở, nghẹt mũi.		Cơ thắt phế quản bao gồm viêm phế quản trầm trọng.

<i>ngực và trung thất</i>				Viêm phế nang dị ứng, phù phổi không gây sốc tim vì hydrochlorothiazide.
<i>Rối loạn dạ dày ruột</i>		Viêm đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, khó chịu bụng, khó tiêu, viêm dạ dày, buồn nôn, táo bón, viêm lợi do hydrochlorothiazide.	Nôn mửa, nhiệt miệng, viêm lưỡi, tiêu chảy, đau bụng trên, khô miệng.	Viêm tụy (trường hợp tử vong đặc biệt đã được báo cáo với thuốc ức chế ACE), tăng enzyme tuyến tụy, phù ruột non, viêm tuyến nước bọt do hydrochlorothiazide.
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>		Suy thận bao gồm cả suy thận cấp tính, tăng lượng nước tiểu, tăng lượng urê máu, tăng creatinine máu.		Làm trầm trọng hơn dư thừa protein trong nước tiểu, viêm thận kẽ do hydrochlorothiazide.
<i>Rối loạn gan mật</i>		Ứ mật hoặc viêm gan ly giải tế bào (từ vong thì rất đặc biệt), tăng enzyme gan và/hoặc bilirubin liên hợp. Viêm túi mật do hydrochlorothiazide.		Suy gan cấp, vàng da ứ mật, hư hại tế bào gan.
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Phù mạch: rất đặc biệt, tắc nghẽn do phù mạch có thể làm chết người; viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi, phát ban đặc		Ly thượng bì hoại tử nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, da phỏng nặng, bệnh vảy nến trầm trọng hơn,

		biệt là dát sần ngứa, rụng tóc từng mảng.		viêm da tróc vảy, phản ứng cảm quang, ly móng, bệnh bóng nước pemphigoid hoặc phát ban dạng lichen, nội ban, mày đay. Lupus ban đỏ toàn thân do hydrochlorothiazide.
Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp		Đau cơ		Đau khớp, co thắt cơ. Yếu cơ, độ cứng cơ xương khớp, co cơ do hydrochlorothiazide.
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú		Cương dương thoáng qua. Bất lực.		Giảm ham muốn tình dục, nữ hóa tuyến vú ở nam.
Rối loạn chung	Mệt mỏi, suy nhược.	Đau ngực, sốt.		

¹ Ung thư da không hắc tố: dựa trên dữ liệu có sẵn từ nghiên cứu dịch tễ học, tích lũy mối liên quan phụ thuộc giữa HCTZ và NMSC được quan sát (xem phần cảnh báo và thận trọng và được lực học).

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

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế ACE có thể bao gồm giãn mạch ngoại vi quá mức (với hạ huyết áp rõ rệt, shock), nhịp tim chậm, rối loạn điện giải, suy thận, rối loạn nhịp tim, suy giảm ý thức bao gồm hôn mê, sốt co giật, bại não, và tắc ruột do liệt ruột.

Ở những bệnh nhân dễ mắc bệnh (ví dụ phì đại tuyến tiền liệt), quá liều hydrochlorothiazide có thể làm giảm bài tiết nước tiểu.

Xử trí

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp được đề xuất bao gồm giải độc ban đầu (rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ) và các biện pháp để khôi

phục khả năng huyết động, bao gồm sử dụng thuốc chủ vận adrenergic alpha 1 hoặc angiotensin II (angiotensinamide). Ramiprilat là chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril được loại bỏ ít từ tuần hoàn chung bởi thẩm tách máu.

Dược lực học:

Nhóm dược lý: ức chế ACE và thuốc lợi tiểu, mã ATC: C09BA05.

Cơ chế hoạt động

Ramipril

Ramiprilat là chất chuyển hóa có hoạt tính của Ramipril, ức chế enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (enzyme chuyển hóa angiotensin II, kinase II). Trong huyết tương và mô, enzyme này xúc tác quá trình chuyển đổi angiotensin I thành chất co mạch angiotensin II, cũng như phân hủy chất giãn mạch hoạt tính bradykinin. Giảm sự hình thành angiotensin II và ức chế sự phân hủy bradykinin dẫn đến giãn mạch.

Vì Angiotensin II cũng kích thích giải phóng aldosterone, ramipril gây ra giảm bài tiết aldosterone. Đáp ứng trung bình của điều trị ức chế ACE ở bệnh nhân cao huyết áp thấp hơn ở người da đen (Afro-Caribbean) (thường dân số cao huyết áp có renin thấp) so với những bệnh nhân không phải da đen.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide là thuốc lợi tiểu thiazide. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazide chưa được biết đầy đủ. Nó ức chế sự tái hấp thu natri và clo ở ống lượn xa. Tăng bài tiết các ion này kết hợp với tăng bài tiết nước tiểu (do thẩm thấu liên kết với nước). Tăng bài tiết kali và magiê, giảm bài tiết acid uric. Cơ chế hạ huyết áp của hydrochlorothiazide có thể là: cân bằng natri, giảm thể tích nước và máu ngoại bào, thay đổi đề kháng mạch máu thận cũng như giảm đáp ứng với norepinephrine và angiotensin II.

Tác dụng dược lực học

Ramipril

Dùng ramipril làm giảm sức cản động mạch ngoại vi rõ rệt. Nói chung, không có sự thay đổi lớn về lưu lượng huyết tương thận và tốc độ lọc cầu thận. Sử dụng ramipril ở bệnh nhân cao huyết áp dẫn đến giảm huyết áp khi nằm ngửa và đứng mà không cần tăng nhịp tim.

Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp của một liều duy nhất trở nên rõ ràng từ 1 đến 2 giờ sau khi uống. Hiệu quả cao nhất của một liều duy nhất thường đạt 3 đến 6 giờ sau khi uống. Tác dụng hạ huyết áp của một liều duy nhất thường kéo dài 24 giờ.

Hiệu quả hạ huyết áp tối đa của việc tiếp tục điều trị bằng ramipril thường rõ ràng sau 3 đến 4 tuần. Đã có chứng minh rằng tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị lâu dài kéo dài 2 năm.

Ngưng đột ngột ramipril không làm tăng lại nhanh chóng và đột ngột huyết áp.

Hydrochlorothiazide

Với hydrochlorothiazide, bắt đầu bài niệu xảy ra sau 2 giờ, và tác dụng cao nhất xảy ra sau 4 giờ, trong khi tác dụng này vẫn tồn tại kéo dài 6 đến 12 giờ.

Tác dụng hạ huyết áp xảy ra sau 3 đến 4 ngày và có thể kéo dài đến 1 tuần sau khi ngừng điều trị.

Tác dụng hạ huyết áp thấp hơn được kết hợp với tăng nhẹ phân số lọc cầu thận, kháng lực mạch máu thận và hoạt tính của renin huyết.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Chỉ định kết hợp ramipril-hydrochlorothiazide

Trong những thử nghiệm lâm sàng, sự kết hợp làm giảm huyết áp nhiều hơn khi dùng riêng lẻ. Có lẽ thông qua ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone, sử dụng đồng thời ramipril với hydrochlorothiazide có xu hướng làm đảo ngược sự mất kali liên quan đến những thuốc lợi tiểu này.

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc đái tháo đường tuýp 2 kèm theo tổn thương cơ quan nội tạng.

VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận tiểu đường. Những nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể trên thận và/hoặc tim mạch và tử vong, trong khi đó nguy cơ tăng kali huyết, thận cấp tính và/hoặc cao huyết áp so với đơn trị liệu đã được quan sát. Với các đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả cũng phù hợp với các thuốc ức chế men chuyển khác và chẹn thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân do tiểu đường.

ALTITUDE (nghiên cứu vai trò Aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và suy thận mãn tính, bệnh lý tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã phải dừng sớm do việc tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ được quan sát với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng thêm aliskiren so với nhóm placebo, các biến cố bất lợi thông thường và nghiêm trọng (tăng kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

Ung thư da không hắc tố

Dựa trên các dữ liệu có sẵn từ nghiên cứu dịch tễ học, mối liên hệ phụ thuộc tích lũy giữa HCTZ và NMSC đã được quan sát. Một nghiên cứu trên 71.533 bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô đáy (BCC) và 8.629 bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô có vảy (SCC) tương ứng với dân số đối chứng là 1.430.833 và 172.462. Sử dụng hydrochlorothiazide tích lũy cao (ví dụ, $\geq 50.000\text{mg}$) có liên

quan đến việc tăng nguy cơ BCC ([OR]=1,29; 95% CI=1,23-1,35) và SCC (OR = 3,98; 95%CI = 3,68-4,31). Mỗi quan hệ tích lũy liều rõ ràng được quan sát ở cả BCC và SCC. Nghiên cứu khác chỉ ra rằng mối liên hệ giữa ung thư môi (SCC) và tiếp xúc với HCTZ: 633 bệnh nhân ung thư môi phù hợp với 63.067 dân số đối chứng, sử dụng lấy mẫu có rủi ro. Mỗi quan hệ liều tích lũy đã được chứng minh với OR điều chỉnh 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) tăng tới OR 3,9 (3,0-4,9) với liều cao sử dụng (~25.000 mg) và OR 7,7 (5,7-10,5 đối với liều tích lũy cao (~100.000 mg) (xem phần cảnh báo và thận trọng).

Dược động học:

Dược động học và chuyển hóa

Ramipril

Hấp thu

Sau khi uống, ramipril được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh ramipril đạt được sau 1 giờ. Dựa trên sự hồi phục đường tiểu, mức độ hấp thu ít nhất 56% và không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn. Sinh khả dụng của chất chuyển hóa có hoạt tính ramiprilat sau khi uống 2,5 mg đến 5 mg là 45%.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính duy nhất của ramipril đạt được sau khi uống 2-4 giờ. Nồng độ trong huyết tương của ramiprilat ở trạng thái ổn định sau khi dùng mỗi ngày một lần với liều thông thường của ramipril đạt được vào ngày thứ 4 của điều trị.

Phân phối

Liên kết với protein huyết thanh của ramipril khoảng 73% và ramiprilat khoảng 56%.

Chuyển hóa

Ramipril gần như được chuyển hóa hoàn toàn thành ramiprilat, và thành diketopiperazine ester, acid diketopiperazine, và glucuronide của ramipril và ramiprilat.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa được thải trừ qua thận. Nồng độ ramiprilat trong huyết tương suy giảm trong nhiều pha. Do liên kết bền vững, mạnh với ACE và chậm phân ly khỏi enzyme, ramiprilat cho thấy giai đoạn thải trừ cuối kéo dài tại nồng độ huyết tương rất thấp.

Sau khi dùng nhiều liều ramipril mỗi ngày 1 lần, thời gian bán thải hiệu quả của nồng độ ramiprilat là 13 - 17 giờ đối với liều 5 - 10 mg và dài hơn đối với liều thấp hơn 1,25 - 2,5 mg. Sự khác biệt này có liên quan đến khả năng bão hòa của enzyme để liên kết ramiprilat. Với liều duy nhất của ramipril, không thể phát hiện thấy ramipril và chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Tuy nhiên, ảnh hưởng của nhiều liều không được biết đến.

Những bệnh nhân suy thận (xem phần liều dùng và cách dùng).

Bài tiết qua thận của ramiprilat giảm ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, và độ thanh thải ramiprilat ở thận tỉ lệ thuận với độ thanh thải creatinine. Điều này dẫn đến nồng độ ramiprilat tăng cao, giảm chậm hơn so với người có chức năng thận bình thường.

Những bệnh nhân suy gan (xem phần liều dùng và cách dùng).

Ở những bệnh nhân suy gan, chất chuyển hóa của ramipril thành ramiprilat bị chậm lại do trì hoãn do giảm hoạt động của esterase ở gan, và nồng độ ramipril huyết tương ở những bệnh nhân này tăng lên. Nồng độ đỉnh của ramiprilat ở những bệnh nhân này không khác ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Hydrochlorothiazide

Hấp thu

Sau khi uống, hydrochlorothiazide được hấp thu 70% từ ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazide đạt được trong vòng 1,5 đến 5 giờ.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương của hydrochlorothiazide là 40%.

Chuyển hóa

Hydrochlorothiazide chuyển hóa ở gan không đáng kể.

Thải trừ

Hydrochlorothiazide được thải trừ gần như hoàn toàn (> 95%) ở dạng không thay đổi qua thận; 50 tới 70% liều duy nhất được thải trừ trong vòng 24 giờ. Thời gian bán thải là 5 tới 6 giờ.

Bệnh nhân suy thận (xem phần liều dùng và cách dùng).

Bài tiết hydrochlorothiazide qua thận bị giảm ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, và độ thanh thải hydrochlorothiazide qua thận tỉ lệ thuận với độ thanh thải creatinine. Điều này dẫn đến nồng độ huyết tương tăng của hydrochlorothiazide giảm chậm hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan (xem phần liều dùng và cách dùng).

Ở bệnh nhân xơ gan, dược động học của hydrochlorothiazide không thay đổi đáng kể. Dược động học của hydrochlorothiazide không được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan.

Ramipril và Hydrochlorothiazide

Sử dụng đồng thời ramipril và hydrochlorothiazide không ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Sản phẩm kết hợp có thể coi là tương đương sinh học của những sản phẩm chứa thành phần riêng lẻ.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6,

8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:



TENAMYD PHARMA CORP.

