

804 (ATP)

6/4

(9/1/16)

Muo 00)

Tên sản phẩm: **GENSLER**

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: .../.../...
.../.../...
.../.../...



Tỉ lệ in bằng 80% kích thước thực tế



PHÓ GIÁM ĐỐC
ĐS. Nguyễn Xuân Phúc

Tên sản phẩm: **GENSLER**
Vi nhôm - nhôm x 10 viên



Tỉ lệ in bằng 100% kích thước thực tế



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

✓



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

GENSLER

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

Ramipril.....: 5 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, natri starch glycolat, povidon, natri bicarbonat, talc.

2. Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, màu trắng, một mặt trơn, mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vi (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm **GENSLER** chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là Ramipril, thuộc nhóm thuốc gọi là Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Ramipril tác dụng bằng cách:

Làm cơ thể bạn giảm sinh ra các chất có thể làm tăng huyết áp của bạn

Làm giãn các mạch máu trong cơ thể bạn.

Làm tim dễ dàng bơm máu đi khắp cơ thể của bạn hơn.

GENSLER được dùng để:

- Điều trị tăng huyết áp.
- Giảm nguy cơ bạn bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.
- Giảm nguy cơ hoặc làm chậm các vấn đề về thận của bạn trở nên nặng hơn (bạn bị hoặc không bị đái tháo đường).
- Điều trị cho tim của bạn khi nó không thể bơm máu đi khắp cơ thể của bạn một cách dễ dàng được (suy tim).
- Điều trị sau một cơn đau tim (nhồi máu cơ tim) biến chứng suy tim.

Không dùng thuốc nếu bạn không gặp phải bất kỳ tình trạng nào ở trên. Tham khảo ý kiến của bác sỹ trước khi dùng thuốc nếu bạn không chắc chắn.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Cách dùng:

Hàm lượng của ramipril trong thuốc này không phù hợp với các liều dưới 2,5 mg. Tham khảo ý kiến bác sỹ để chọn các dạng bào chế khác có hàm lượng thích hợp cho bạn nếu sử dụng liều < 2,5 mg/ngày.

Thuốc dùng đường uống. Uống thuốc nguyên viên, không được nhai viên thuốc. Có thể bẻ đôi viên nếu cần thiết.

Bạn nên uống thuốc mỗi ngày vào cùng một thời điểm trong ngày.

✓

Ramipril có thể uống trước, cùng bữa ăn hoặc sau bữa ăn.

Tham khảo ý kiến của bác sĩ.

Liều dùng:

Điều trị tăng huyết áp:

Thường khởi đầu điều trị ở liều 1,25 mg hoặc 2,5 mg, ngày một lần.

Bác sĩ của bạn sẽ điều chỉnh liều dùng cho đến khi kiểm soát được huyết áp của bạn.

Liều tối đa là 10 mg/ ngày.

Nếu bạn đã uống lợi tiểu rồi, bác sĩ của bạn có thể sẽ cho ngừng sử dụng hoặc giảm lượng thuốc lợi tiểu mà bạn uống trước khi bắt đầu điều trị với ramipril.

Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ

Thường khởi đầu điều trị ở liều 2,5 mg/ ngày.

Bác sĩ của bạn có thể quyết định tăng liều dùng của bạn.

Thường dùng liều 10 mg/ ngày.

Làm giảm hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh thận

Bạn có thể bắt đầu ở liều dùng 1,25 mg/ ngày hoặc 2,5 mg/ ngày.

Bác sĩ của bạn sẽ điều chỉnh lượng thuốc dùng cho bạn.

Liều thường dùng là 5 mg hoặc 10 mg/ ngày.

Điều trị suy tim

Thường bắt đầu bằng liều 1,25 mg/ ngày.

Bác sĩ của bạn sẽ điều chỉnh lượng dùng cho bạn.

Liều tối đa là 10 mg/ ngày, tốt nhất nên chia uống 2 lần/ ngày.

Điều trị sau nhồi máu cơ tim

Thường bắt đầu bằng liều 1,25 mg hoặc 2,5 mg/ ngày.

Bác sĩ của bạn sẽ điều chỉnh liều dùng cho bạn.

Liều thường dùng là 10 mg/ ngày, tốt nhất là nên chia uống 2 lần/ ngày.

Đối tượng đặc biệt:

Người suy giảm chức năng thận:

Bác sĩ sẽ điều chỉnh liều dùng của bạn dựa vào độ thanh thải creatinin.

Người suy giảm chức năng gan:

Bác sĩ cần theo dõi bạn chặt chẽ trong quá trình dùng thuốc, liều hàng ngày tối đa là 2,5 mg ramipril.

Người cao tuổi: Bác sĩ của bạn có thể giảm liều khởi đầu của bạn và điều chỉnh liều dùng cho bạn chậm hơn.

Trẻ em: Khuyến cáo không sử dụng do an toàn và hiệu quả trên nhóm đối tượng này vẫn chưa được thiết lập.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

Mẫn cảm với ramipril, với bất kỳ thuốc ức chế ACE nào khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Từng bị một loại phản ứng dị ứng nặng được gọi là phù mạch. Các dấu hiệu bao gồm ngứa, mào đay, dấu màu đỏ trên bàn tay, bàn chân và cổ họng, sưng họng và lưỡi, sưng quanh mặt và môi, khó thở, khó nuốt.

Nếu bạn đang thẩm tách máu hoặc bất kỳ liệu pháp điều trị lọc máu nào khác. Tùy thuộc vào loại máy mà bạn sử dụng, GENSLER có thể không phù hợp với bạn.

Bạn có vấn đề về thận làm cung cấp máu cho thận bị giảm (Hẹp động mạch thận).

Đang mang thai 6 tháng cuối thai kỳ.

Huyết áp của bạn thấp bất thường hoặc không ổn định. Bác sĩ của bạn sẽ cần tiến hành đánh giá tình trạng này.

Bị đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận và được điều trị với thuốc hạ huyết áp có chứa aliskiren.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, GENSLER có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

- Bạn có các triệu chứng phù mạch như ban da, mẩn đỏ, phù (mí mắt, mặt, môi, miệng và lưỡi), khó thở hoặc khó nuốt. Đây là các triệu chứng của phản ứng quá mẫn (*hiếm gặp*).
- Phản ứng nghiêm trọng trên da bao gồm phát ban, loét miệng, làm nặng thêm các bệnh ngoài da sẵn có, đỏ, phỏng rộp hoặc bong da (như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng).

Thông báo ngay cho bác sĩ nếu bạn gặp phải các tác dụng không mong muốn sau:

- Nhịp tim nhanh, không đều hoặc tim đập mạnh (đánh trống ngực), đau ngực, đau thắt ngực hoặc các vấn đề nghiêm trọng hơn bao gồm nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.
- Khó thở hoặc ho. Đây có thể là các dấu hiệu của các vấn đề về phổi.
- Dễ bị bầm tím, chảy máu trong thời gian dài hơn bình thường, có dấu hiệu chảy máu (ví dụ: chảy máu chân răng), các điểm màu tím, các vết màu trên da hoặc dễ bị nhiễm trùng hơn bình thường, đau họng và sốt, mệt mỏi, yếu ớt, chóng mặt hoặc da nhợt nhạt. Đây có thể là các dấu hiệu của các vấn đề về máu hoặc tủy xương.
- Đau bụng nặng, đau có thể lan ra sau lưng. Đây có thể là dấu hiệu của viêm tụy (viêm tuyến tụy).
- Sốt, ớn lạnh, mệt mỏi, chán ăn, đau bụng, mệt mỏi. Vàng da hoặc mắt (bệnh vàng da). Đây có thể là dấu hiệu của các vấn đề về gan như viêm gan hoặc tổn thương gan.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Thường gặp

Đau đầu hoặc mệt mỏi

Chóng mặt, thường gặp khi bạn mới bắt đầu dùng thuốc hoặc mới dùng liều cao hơn.

Ngất, hạ huyết áp (huyết áp thấp bất thường), đặc biệt là khi bạn đứng lên hoặc ngồi xuống đột ngột.

Ho khan, ho dai dẳng, viêm phế quản, viêm xoang, khó thở.

Viêm dạ dày ruột, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, khó tiêu hoặc cảm giác óm yếu.

Kiểm tra máu cho thấy mức kali trong máu của bạn cao hơn bình thường.

Ban dát sẩn trên da.

Cơ thất cơ, đau cơ.

Đau ngực.

Ít gặp

Chán nản, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ bao gồm cả buồn ngủ.

Chóng mặt.

Ngứa và cảm giác bất thường trên da như tê, ngứa ran, nóng rát hoặc kiến bò (dị cảm).

Mất vị giác, rối loạn vị giác.

Rối loạn thị giác bao gồm nhìn mờ.

Phù cánh tay và chân, đây có thể là dấu hiệu cơ thể của bạn đang giữ nước nhiều hơn bình thường.

Đỏ bừng, nhịp tim nhanh hoặc bất thường.

Cơ thất phế quản bao gồm làm nặng thêm tình trạng hen suyễn, nghẹt mũi, khó thở.

Enzym tụy tăng, phù mạch ruột, đau bụng trên bao gồm cả đau dạ dày, táo bón, khô miệng.

Phù mạch, đặc biệt, sự tắc nghẽn đường hô hấp do phù mạch có thể gây tử vong, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

Đau ở khớp xương của bạn.

Suy thận bao gồm suy thận cấp, tiểu nhiều, làm nặng thêm tình trạng protein niệu sẵn có, tăng ure huyết, tăng creatinin huyết.

Liệt dương thoáng qua, giảm ham muốn tình dục.

Sốt.

Tăng số lượng các tế bào bạch cầu nhất định (bạch cầu ưa eosin) trong xét nghiệm máu.

Xét nghiệm máu cho thấy các thay đổi cách gan, tủy tụy hoặc thận của bạn hoạt động.

Hiếm gặp

Lú lẫn.

Run rẩy, rối loạn tiền đình.

Viêm kết mạc (đau mắt đỏ: mắt đỏ, ngứa, sưng hoặc chảy nước mắt).

Nghe kém, ù tai.

Viêm lưỡi (đỏ và sưng lưỡi).

Giảm số lượng tế bào máu (bao gồm giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt), giảm số lượng hồng cầu, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu.

Viêm da tróc vảy, nổi mề đay, bong tróc móng.

Tăng kali huyết.

Suy nhược.

Rất hiếm gặp

Nhạy cảm hơn bình thường với ánh nắng mặt trời.

Chưa rõ, chưa có đầy đủ dữ liệu để đánh giá tần suất gặp tác dụng không mong muốn:

Xét nghiệm máu cho thấy quá ít các tế bào máu trong máu của bạn.

Xét nghiệm máu thấy lượng natri trong máu của bạn ít hơn bình thường.

Khó tập trung.

Nước tiểu đậm đặc (sẫm màu), cảm thấy hoặc bị ốm yếu, bị chuột rút, gây nhầm lẫn hoặc phù hợp với chứng gây ra do sự tiết ADH (hormon chống bài niệu) không thích hợp. Nếu bạn có những triệu chứng này, thông báo cho bác sĩ sớm nhất có thể.

Thiếu máu bao gồm đột quỵ thiếu máu cục bộ và đột quỵ thiếu máu thoáng qua, suy giảm kỹ năng tâm thần vận động, cảm giác nóng rát, rối loạn khứu giác.

Ngón tay hoặc ngón chân của bạn thay đổi màu khi bạn lạnh, sau đó ngứa hoặc cảm giác đau khi bạn làm ấm (hội chứng Raynaud).

Nhiệt miệng.

Rụng tóc.

Vú to ở nam giới.

Làm chậm lại hoặc làm suy giảm các phản ứng.

Cảm giác nóng rát.

Trẻ em:

Bản chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn gặp phải ở trẻ em tương tự như ở người lớn, tuy nhiên, tần suất gặp phải lại cao hơn ở một số tác dụng không mong muốn sau:

Thường gặp:

Nhịp tim nhanh.

Nghẹt mũi, viêm mũi.

Viêm kết mạc.

Ít gặp:

Run.

Nổi mề đay.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc sau đây, chúng có thể làm giảm hiệu quả điều trị của ramipril:

- Thuốc dùng để giảm đau - chống viêm (như nhóm thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) như ibuprofen hoặc indometacin và aspirin).
- Thuốc dùng để điều trị tụt huyết áp, sốc, suy tim, hen suyễn hoặc dị ứng như ephedrin, noradrenalin hoặc adrenalin. Bác sĩ sẽ cần kiểm tra huyết áp của bạn.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc dưới đây vì chúng có thể làm tăng khả năng gặp phải tác dụng không mong muốn nếu được dùng đồng thời ramipril:

- Thuốc dùng giảm đau - chống viêm (như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) như ibuprofen hoặc indometacin và aspirin).
- Thuốc điều trị ung thư (hóa liệu pháp).
- Thuốc chống thải ghép sau khi ghép cơ quan như ciclosporin.
- Thuốc lợi tiểu như furosemid.
- Thuốc làm tăng lượng kali trong máu của bạn như spironolacton, triamteren, amilorid, các chế phẩm muối kali, trimethoprim đơn độc hoặc phối hợp với sulfamethoxazol (điều trị nhiễm trùng) và heparin (thuốc chống đông máu).
- Thuốc kháng viêm steroid như prednisolon.
- Allopurinol (dùng để hạ acid uric trong máu của bạn).
- Procainamid (điều trị các vấn đề về nhịp tim).
- Temsirolimus, everolimus (chống thải ghép).
- Vildagliptin (điều trị đái tháo đường typ II).
- Bác sĩ của bạn có thể cần phải thay đổi liều dùng của bạn và/ hoặc đưa ra các thận trọng khác nếu bạn đang dùng một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.
- Các thuốc chứa vàng dùng đường tiêm.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc dưới đây vì chúng có thể bị ảnh hưởng bởi ramipril:

- Thuốc điều trị đái tháo đường như thuốc giảm glucose đường uống hoặc insulin. Ramipril có thể làm giảm lượng đường trong máu của bạn. Kiểm tra đường huyết của bạn chặt chẽ trong khi uống ramipril.
- Lithi (điều trị vấn đề về tâm thần). Ramipril có thể làm tăng lượng lithi trong máu của bạn. Mức lithi máu của bạn cần được theo dõi chặt chẽ bởi bác sĩ điều trị.

Nếu bạn gặp bất kỳ trường hợp nào ở trên (hoặc bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sĩ trước khi uống ramipril.

Sử dụng GENSLER với thức ăn - đồ uống

Có thể sử dụng thuốc cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Uống rượu cùng với ramipril có thể làm bạn chóng mặt và choáng váng. Nếu bạn muốn biết lượng rượu bao nhiêu có thể uống trong khi sử dụng ramipril, hãy thảo luận với bác sĩ vì những thuốc được dùng để hạ huyết áp cùng với rượu có thể gây nên các tác dụng không mong muốn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Nếu bạn ngừng thuốc sớm hơn chỉ định của bác sĩ, các triệu chứng có thể xuất hiện trở lại. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất. Các triệu chứng liên quan quá liều các thuốc ức chế ACE có thể gặp phải bao gồm giãn mạch ngoại biên quá mức (với các dấu hiệu hạ huyết áp rõ rệt, sốc), nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Không tự lái xe đến bệnh viện, hãy nhờ ai đó đưa bạn đi hoặc gọi ngay cho xe cấp cứu. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Bạn đang có các vấn đề về tim, gan, thận.
- Bạn bị mất lượng lớn muối, dịch trong cơ thể (bạn bị ốm (nôn), tiêu chảy, đổ nhiều mồ hôi hơn bình thường, chế độ ăn hạn chế muối, uống thuốc lợi tiểu trong thời gian dài hoặc đang thẩm tách máu).
- Bạn đang điều trị để giảm dị ứng do ong đốt (giải mẫn cảm).
- Nếu bạn được cho dùng thuốc gây tê. Loại thuốc này có thể được kê cho bạn khi phẫu thuật hoặc điều trị nha khoa. Bạn có thể cần phải ngưng uống ramipril trước 1 ngày. Tham khảo ý kiến của bác sĩ.
- Nếu bạn có mức kali trong máu cao (xem trong kết quả xét nghiệm máu).
- Nếu bạn đang dùng thuốc hoặc đang trong tình trạng có thể làm tăng mức natri trong máu của bạn. Bác sĩ của bạn có thể sẽ tiến hành lấy máu xét nghiệm thường xuyên, đặc biệt là kiểm tra mức natri máu của bạn, nhất là khi bạn là người cao tuổi.
- Nếu bạn đang dùng các thuốc được gọi là các thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, everolimus, sirolimus) hoặc vildagliptin vì chúng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch, một phản ứng dị ứng nghiêm trọng.
- Nếu bạn bị bệnh mạch máu collagen như xơ cứng bì hoặc lupus ban đỏ hệ thống.

- Bạn phải thông báo cho bác sỹ nếu bạn nghĩ rằng bạn đang mang thai hoặc có thể sẽ mang thai. Ramipril không được khuyến cáo sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ và có thể gây hại nghiêm trọng cho thai nhi khi dùng thuốc vào 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ.

- Nếu bạn đang dùng bất kỳ thuốc nào dưới đây để điều trị tăng huyết áp:

+ Thuốc phong bế thụ thể angiotensin II (ARBs) (thường gọi là nhóm sartan- như valsartan, telmisartan, irbesartan), đặc biệt là khi bạn bị các vấn đề về thận liên quan đái tháo đường.

+ Aliskiren.

Bác sỹ của bạn có thể sẽ kiểm tra chức năng thận, huyết áp và lượng điện giải (như kali) trong máu của bạn sau mỗi khoảng thời gian nhất định.

Xem thêm thông tin phần **“Khi nào không nên dùng thuốc này?”** (mục 6, phần I).

Nếu bạn gặp phải các trường hợp trên (hoặc nếu bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sỹ của bạn trước khi dùng thuốc.

Dùng thuốc cho trẻ em

Ramipril không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do an toàn và hiệu quả của ramipril trên nhóm đối tượng này chưa được thiết lập.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Phụ nữ mang thai:

Thông báo cho bác sỹ nếu bạn nghĩ rằng mình đang (hoặc có thể sẽ) mang thai. Bạn không nên uống ramipril trong suốt 12 tuần đầu của thời kỳ mang thai và bạn không được uống chúng sau tuần thứ 13 của thai kỳ vì việc sử dụng các thuốc này trong thời kỳ mang thai có thể gây hại cho thai nhi. Nếu bạn mang thai trong khi đang uống ramipril, thông báo ngay cho bác sỹ. Bác sỹ của bạn sẽ cần phải tiến hành thay đổi liệu pháp điều trị phù hợp cho bạn trước kế hoạch mang thai.

Phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú:

Bạn không nên uống ramipril khi đang trong thời kỳ cho con bú. Tham khảo lời khuyên của bác sỹ trước khi dùng thuốc.

Lái xe và vận hành máy móc

Bạn có thể cảm thấy chóng mặt trong khi uống ramipril. Điều này thường xảy ra khi bạn mới bắt đầu uống ramipril hoặc bắt đầu uống liều cao hơn. Nếu điều này xảy ra, không lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc tiến hành các công việc nguy hiểm cần độ tập trung cao.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Mã ATC: C09AA05.

Cơ chế tác dụng:

Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ catopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (prodrug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính.

Ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril, ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE). Trong huyết tương và mô, enzym này xúc tác cho phản ứng chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh, cũng như sự phân hủy của bradykinin, một chất gây giãn mạch. Giảm hình thành angiotensin II và ức chế phân hủy bradykinin làm giãn mạch máu.

Do angiotensin II cũng có hoạt tính kích thích tiết aldosterol, ramiprilat gây giảm tiết aldosterol. Các đáp ứng trung bình với chất ức chế ACE đơn trị ở bệnh nhân tăng huyết áp da đen (thường là những bệnh nhân tăng huyết áp có mức renin thấp) thấp hơn so với bệnh nhân không phải da đen.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng chống tăng huyết áp

Ramipril làm giảm đáng kể sức cản động mạch ngoại vi. Nhìn chung, không có thay đổi lớn về lưu lượng huyết tương qua thận và tốc độ lọc cầu thận. Ramipril làm giảm huyết áp lúc nghỉ và huyết áp tư thế đứng mà không làm tăng nhịp tim khi dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp.

Ở hầu hết các bệnh nhân, thuốc bắt đầu khởi phát tác dụng hạ huyết áp trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi uống liều duy nhất, đạt hiệu quả tối đa 3 - 6 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Tuy nhiên, để thuốc phát huy đầy đủ hiệu quả điều trị cần dùng thuốc vài tuần. Tác dụng tối đa của thuốc khi tiếp tục điều trị với ramipril thường xuất hiện sau 3 - 4 tuần. Hiệu quả hạ huyết áp được duy trì khi điều trị kéo dài đến 2 năm. Ngưng ramipril đột ngột không làm tăng huyết áp nhanh chóng và quá mức.

Suy tim

Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức co mạch ngoại vi, giảm tiền gánh do làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch phổi, cải thiện cung lượng tim và dung nạp gắng sức. Ramipril cũng có tác dụng làm giảm hoạt hóa thần kinh nội tiết.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống: Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ.

Sau khi uống có ít nhất 56% liều dùng được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng tới mức độ nhưng có thể làm chậm tốc độ hấp thu. Sinh khả dụng của dạng chuyển hóa có hoạt tính ramiprilat sau khi uống liều 2,5 mg hoặc 5 mg ramipril là 45%.

Ramipril được chuyển hóa ở gan thành ramiprilat - chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa khác đều bất hoạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương của ramiprilat đạt được vào ngày thứ tư dùng thuốc khi uống liều thông thường x 1 lần/ ngày.

Phân bố

Ramipril gắn protein huyết thanh khoảng 73% và ramiprilat gắn protein huyết tương khoảng 56%.

Không phát hiện được ramipril và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ sau khi người mẹ dùng đơn liều 10 mg ramipril. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều.

Chuyển hóa

Ramipril hầu như được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành ramiprilat, dạng ester diketopiperazin, acid diketopiperazin và dạng liên hợp glucuronid của ramipril và ramiprilat.

Thải trừ

Ramipril được thải trừ qua thận dưới dạng ramiprilat, dạng các chất chuyển hóa khác và cả dạng không thay đổi. Khoảng 40% liều được tìm thấy trong phân, do thuốc thải trừ qua mật và cả do phần không được hấp thu. Thời gian bán thải có hiệu quả của ramiprilat tích lũy sau khi dùng lặp lại ramipril liều 5 - 10 mg là 13 đến 17 giờ, nhưng sẽ kéo dài hơn nhiều khi dùng liều 1,25-5 mg hàng ngày; sự khác biệt này có liên quan đến thời gian bán thải tận cùng dài kết hợp với quá trình gắn bão hòa với ACE. Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Sự thải trừ ramipril qua thận giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, và độ thanh thải qua thận của ramiprilat tương ứng với độ thanh thải creatinin.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan, sự chuyển hóa ramipril và ramiprilat giảm do giảm hoạt tính của các esterase gan, do đó, nồng độ ramipril trong huyết tương ở những bệnh nhân này tăng. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh của ramiprilat ở những bệnh nhân này không khác biệt so với người có chức năng gan bình thường.

Trẻ em

Dược động học của ramipril đã được nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tăng huyết áp là trẻ em 2 - 16 tuổi, nặng > 10 kg. Sau khi uống liều 0,05 - 0,2 mg/ kg, ramipril được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành ramiprilat. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được trong vòng 2 - 3 giờ. Thanh thải ramiprilat liên quan chặt chẽ với chỉ số cân nặng cơ thể ($p < 0,01$) cũng như liều dùng ($p < 0,001$). Thanh thải và thể tích phân bố tăng khi tăng độ tuổi của trẻ ở cùng một nhóm phân liều.

Liều 0,05 mg/ kg ở trẻ em đạt nồng độ trong máu tương đương với người lớn dùng liều ramipril 5 mg. Liều 0,2 mg/ kg ở trẻ em cho thấy nồng độ thuốc trong máu cao hơn so với người lớn dùng liều tối đa 10 mg/ ngày.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch: Giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong ở bệnh nhân:

- Bệnh tim mạch có biểu hiện xơ vữa huyết khối (tiền sử bệnh mạch vành hoặc đột quỵ hoặc bệnh mạch máu ngoại biên.
- Đái tháo đường có ít nhất một yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Điều trị bệnh thận:

- Biến chứng cầu thận sớm do đái tháo đường được xác định bởi microalbumin niệu (albumin niệu trung bình).
- Bệnh thận đái tháo đường có biểu hiện cầu thận được xác định bởi macroprotein niệu (albumin niệu nặng) ở bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch.
- Bệnh thận không liên quan đái tháo đường có biểu hiện cầu thận được xác định bởi macroprotein niệu ≥ 3 g/ ngày.

Điều trị suy tim có triệu chứng.

Phòng ngừa các biến chứng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp tính: Giảm tỷ lệ tử vong từ giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng của suy tim trong vòng trên 48 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng

Hàm lượng của ramipril trong thuốc này không phù hợp với các liều dưới 2,5 mg. Chọn các dạng bào chế khác có hàm lượng thích hợp cho bệnh nhân nếu sử dụng liều < 2,5 mg/ngày.

Thuốc dùng đường uống. Uống thuốc nguyên viên, không được nhai viên thuốc. Có thể bẻ đôi viên nếu cần thiết.

Khuyến cáo bệnh nhân uống thuốc mỗi ngày vào cùng một thời điểm trong ngày.

Ramipril có thể uống trước, cùng bữa ăn hoặc sau bữa ăn do thức ăn không làm giảm sinh khả dụng của thuốc.

Liều dùng

Bệnh nhân đang dùng lợi tiểu:

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi khởi đầu điều trị với ramipril, nhất là những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó, khuyến cáo thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này do những bệnh nhân này có thể bị giảm thể tích dịch tuần hoàn hoặc mất muối. Nếu có thể, nên ngưng dùng các thuốc lợi tiểu 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với ramipril.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp mà không thể ngưng điều trị lợi tiểu, điều trị với ramipril nên khởi đầu với liều 1,25 mg. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và kali huyết thanh của bệnh nhân. Các liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên huyết áp mục tiêu.

Tăng huyết áp:

Liều ban đầu 1,25 mg, ngày một lần. Cứ sau khoảng từ 2 tuần trở lên nếu huyết áp giảm không đạt yêu cầu thì có thể tăng dần liều. Liều thường dùng 2,5 - 5 mg, ngày một lần. Liều tối đa 10 mg, ngày một lần. Nếu huyết áp không đáp ứng khi điều trị ramipril đơn độc, có thể phải phối hợp với 1 thuốc lợi tiểu.

Do các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị, liều đầu tiên nên dùng vào buổi tối trước khi đi ngủ. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên ngưng lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril và có thể dùng lại sau đó nếu cần thiết. Trong suy tim, nếu ngưng lợi tiểu, có nguy cơ phù phổi cấp, phải theo dõi sát.

Dự phòng các biến cố tim mạch:

Liều khởi đầu là 2,5 mg/ ngày. Nên tăng liều tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân. Khuyến cáo tăng gấp đôi liều sau 1 hoặc 2 tuần điều trị, và sau thêm 2 đến 3 tuần, tăng lên liều duy trì 10 mg x 1 lần/ ngày.

Xem thêm phần liều lượng cho bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu.

Suy tim có triệu chứng: Ở bệnh nhân ổn định với liệu pháp điều trị lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg/ ngày. Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân bằng cách tăng liều gấp đôi sau 1 - 2 tuần đến liều tối đa 10 mg. Tốt hơn nên chia liều dùng 2 lần/ ngày.

Dự phòng các biến chứng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp và suy tim:

Liều khởi đầu: 48 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và huyết động, liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg x 2 lần/ ngày trong 3 ngày.

Lưu ý: nếu bệnh nhân không dung nạp được với liều ban đầu 2,5 mg, dùng liều 1,25 mg/ lần, ngày hai lần trong 2 ngày, rồi tăng lên thành 2,5 mg/ lần, ngày hai lần, sau đó 5 mg/ lần, ngày hai lần. Nếu liều dùng không thể tăng lên 2,5 mg x 2 lần/ ngày thì nên ngưng điều trị.

Xem thêm phần liều dùng cho bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu ở trên.

Liều duy trì: Liều hàng ngày sau đó được tăng lên bằng cách gấp đôi liều trong khoảng 1 - 3 ngày đến liều duy trì là 5 mg x 2 lần/ ngày.

Liều duy trì nên được uống 2 lần mỗi ngày nếu có thể. Nếu không thể tăng liều lên 2,5 mg x 2 lần/ ngày thì nên ngưng điều trị.

Kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân suy tim nặng ngay sau nhồi máu cơ tim còn chưa đầy đủ. Do đó, khuyến cáo đặc biệt thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị với liều 1,25 mg/ ngày.

Điều trị bệnh thận

Ở bệnh nhân đái tháo đường và microalbumin niệu:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg ramipril/ ngày.

Liều duy trì: Tùy thuộc khả năng dung nạp của bệnh nhân, có thể tăng dần liều. Dùng gấp đôi liều đến 2,5 mg/ ngày x 1 lần sau 2 tuần và tăng lên 5 mg sau thêm 2 tuần nữa.

Ở bệnh nhân đái tháo đường đường có ít nhất một nguy cơ tim mạch:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg ramipril/ ngày x 1 lần.

Liều duy trì: Tăng dần liều tùy thuộc khả năng dung nạp của bệnh nhân với thuốc. Gấp đôi liều hàng ngày đến 5 mg ramipril sau 1 đến hai tuần dùng thuốc và tăng lên 10 mg ramipril sau thêm 2 - 3 tuần nữa. Duy trì liều 10 mg/ ngày.

Bệnh nhân bệnh thận không bị đái tháo đường (macroprotein \geq 3 g/ ngày):

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg ramipril/ ngày.

Liều duy trì: Tăng dần liều tùy thuộc khả năng dung nạp của bệnh nhân. Tăng gấp đôi liều hàng ngày lên 2,5 mg sau 2 tuần và sau thêm 2 tuần nữa thì tăng lên đến liều 5 mg.

Dùng thuốc trên các đối tượng đặc biệt:

Suy giảm chức năng thận:

Liều hàng ngày ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nên dựa vào độ thanh thải creatinin.

- Nếu $Cl_{cr} \geq 60$ ml/ phút: Không cần hiệu chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg/ ngày); Liều hàng ngày tối đa là 10 mg.

- Nếu Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/ phút: Không cần hiệu chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg/ ngày); Liều hàng ngày tối đa là 5 mg.

- Nếu Cl_{cr} từ 10 - 30 ml/ phút: Liều khởi đầu là 1,25 mg/ ngày; Liều hàng ngày tối đa là 5 mg.

- Trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/ phút) liều duy trì không được quá 2,5 mg mỗi ngày.

- Ở bệnh nhân tăng huyết áp có thẩm tách máu: Ramipril bị thẩm tách nhẹ; Liều khởi đầu là 1,25 mg/ ngày và liều hàng ngày tối đa là 5 mg; Nên cho bệnh nhân dùng thuốc sau vài giờ thực hiện thẩm tách máu.

Suy giảm chức năng gan:

Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, chỉ nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ và liều hàng ngày tối đa là 2,5 mg ramipril.

Người cao tuổi:

Nên khởi đầu điều trị với liều thấp hơn và việc tăng liều nên được tiến hành từ từ hơn do khả năng gặp phải những tác dụng không mong muốn cao hơn, đặc biệt ở bệnh nhân rất cao tuổi và sức khỏe yếu. Nên cân nhắc giảm liều khởi đầu 1,25 mg ramipril.

Trẻ em:

An toàn và hiệu quả của ramipril trên trẻ em vẫn chưa được chứng minh.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử phù mạch (do di truyền, vô căn hoặc do sử dụng thuốc ức chế ACE).

Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với bề mặt có điện tích âm.

Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trên thận còn chức năng độc nhất.

Bệnh nhân trong tình trạng bị hạ huyết áp hoặc huyết động không ổn định.

Dùng đồng thời ramipril với các chế phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/ phút/ $1,73$ m²).

Phụ nữ mang thai 6 tháng cuối thai kỳ.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Những đối tượng bệnh nhân cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng

Bệnh nhân có nguy cơ hạ huyết áp cao:

- Bệnh nhân có hoạt tính hệ renin-angiotensin-aldosterol mạnh.

Bệnh nhân có hoạt tính hệ renin-angiotensin-aldosterol mạnh có nguy cơ hạ huyết áp cấp và suy giảm chức năng thận do ức chế ACE, đặc biệt là khi thuốc ức chế ACE hoặc thuốc lợi tiểu dùng đồng thời được sử dụng dùng lần đầu hoặc tăng liều lần đầu.

Hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosterol cần thiết phải được giám sát chặt chẽ, bao gồm theo dõi huyết áp, như trong các trường hợp:

- Bệnh nhân tăng huyết áp nặng.

- Bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù.

- Bệnh nhân bị tắc nghẽn đường vào và đường ra thất trái ảnh hưởng huyết động (ví dụ: hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá).

- Bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên trên thận còn chức năng thứ hai.

- Bệnh nhân bị hoặc có thể bị mất dịch hoặc muối (bao gồm bệnh nhân điều trị bằng các thuốc lợi tiểu).

- Bệnh nhân xơ gan và/ hoặc cổ trướng.

- Bệnh nhân đang được tiến hành phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê với các thuốc làm giảm huyết áp.

Khuyến cáo điều trị tình trạng mất nước, giảm thể tích máu hoặc mất muối trước khi điều trị (cần cân nhắc cẩn thận ở những bệnh nhân suy tim để tránh nguy cơ thể tích dịch quá tải).

- Bệnh nhân suy tim sau nhồi máu cơ tim thoáng qua hoặc kéo dài.

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

Cần theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị.

Người cao tuổi

Xem **LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG** (Mục 4. Phần II).

Tác dụng trên huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, suy tủy xương có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, Khuyến cáo theo dõi số lượng tế bào bạch cầu để có thể phát hiện chứng giảm bạch cầu ở bệnh nhân nếu xảy ra. Nên theo dõi thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu điều trị và ở bệnh nhân suy thận (nhất là trên những bệnh nhân đồng thời mắc kèm các bệnh tạo keo như lupus ban đỏ hệ thống hay xơ cứng bì) và những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc khác có thể gây ra những thay đổi trên huyết học.

Chủng tộc

Các chất ức chế ACE gây phù mạch với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen.

Như các chất ức chế ACE khác, ramipril có thể có tác dụng hạ huyết áp thấp hơn ở bệnh nhân da đen sơ với bệnh nhân không phải da đen, có thể là do tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp với mức renin thấp cao hơn ở bệnh nhân da đen.

Tác dụng trên gan:

Các thuốc ức chế ACE có thể gây ra (hiếm gặp) vàng da do tắc mật, tiến triển thành hoại tử gan - có nguy cơ đe dọa tính mạng. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE (kể cả ramipril), nếu có biểu hiện vàng da hoặc tăng enzym gan rõ cần ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng mẫn cảm như phản ứng kiểu phản vệ và phù mạch là những phản ứng nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Phù mạch ở đầu và cổ liên quan đến phù nề lưỡi, thanh môn

hay thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Nếu thấy xuất hiện khò khè ở thanh quản hoặc phù mắt, lưỡi, thanh môn, cần ngừng ngay ramipril và tiến hành các trị liệu thích hợp (ví dụ như dùng epinephrin). Phù mạch ở ruột, thường có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm nôn/buồn nôn), chẩn đoán bằng chụp CT hay siêu âm ổ bụng. Các triệu chứng này thường hết sau khi ngừng các thuốc ức chế enzym chuyển, cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù mạch ở ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau vùng bụng khi đang điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển.

Trong trường hợp xảy ra phù phổi ngưng sử dụng ramipril. Tiến hành các biện pháp cấp cứu kịp thời. Bệnh nhân nên được lưu giữ để theo dõi trong ít nhất 12 - 24 giờ và xuất viện sau khi hoàn toàn giải quyết hết các triệu chứng.

Bệnh nhân dùng ramipril đồng thời với thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (xem thêm phần Tương tác thuốc - Phần II. Mục 7).

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) có thể gây suy giảm chức năng thận và thậm chí (hiếm gặp) gây suy thận và/hoặc tử vong trên các bệnh nhân nhạy cảm (ví dụ: Bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc nhiều vào hoạt tính RAAS như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, bệnh nhân vừa được ghép thận). Suy giảm chức năng thận, biểu hiện bằng tăng tạm thời urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh có thể gặp khi sử dụng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trên các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc, cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân một cách chặt chẽ trong một vài tuần đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ảnh hưởng đến kali huyết:

Có thể gặp tăng kali huyết, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết thanh (lợi tiểu giảm thải kali, bổ sung kali, thuốc có chứa muối kali...).

Ho:

Có thể gặp ho khan, ho dai dẳng, thường hết sau khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/ sử dụng thuốc gây mê:

Tụt huyết áp có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE phải phẫu thuật hoặc trong quá trình gây mê bằng các thuốc có nguy cơ gây tụt huyết áp. Có thể xử trí tình trạng tụt huyết áp trên các bệnh nhân này bằng bù dịch. Nên cân nhắc việc ngừng thuốc 1 ngày trước khi phẫu thuật nếu có thể.

Phản ứng phản vệ khi giải mẫn cảm: Khả năng, mức độ của sốc phản vệ và phản ứng phản vệ đối với nọc độc côn trùng và chất gây dị ứng khác tăng do ức chế ACE. Cân nhắc việc ngưng tạm thời ramipril trước khi tiến hành giải mẫn cảm.

Phòng bế kếp hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, phong bế thụ thể angiotensin II hoặc Aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Không khuyến cáo phong bế kếp RAAS thông qua dùng phối hợp các chất ức chế ACE, phong bế thụ thể angiotensin hoặc aliskiren.

Nếu cần thiết sử dụng, phải tiến hành dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sỹ điều trị, thường xuyên theo dõi chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Chất ức chế ACE và phong bế thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai:

Chống chỉ định dùng thuốc cho phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai 3 tháng đầu thai kỳ, chỉ sử dụng khi thật cần thiết và đã cân nhắc kỹ lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Điều trị bằng các chất ức chế ACE/ phong bế thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ gây độc tính cho thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu việc sử dụng các chất ức chế ACE đã xảy ra ở 3 tháng giữa thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ cho thai nhi. Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng các chất ức chế ACE cần được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali huyết.

Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Vi vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Thay thế bằng các liệu pháp điều trị thích hợp nếu cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do tiềm ẩn nguy cơ tai biến nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, phụ nữ sử dụng ramipril không nên cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)

Một số tác dụng phụ (ví dụ như triệu chứng của hạ huyết áp như chóng mặt) có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản xạ của bệnh nhân, gây ra nguy cơ trong các trường hợp đòi hỏi các khả năng này (ví dụ như lái xe và vận hành máy móc).

Các trường hợp này có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị, hoặc khi chuyển đổi từ thuốc khác. Trong vòng vài giờ đầu sau liều đầu tiên hoặc tăng liều, không khuyến cáo lái xe hay vận hành máy móc.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Chống chỉ định phối hợp:

Các liệu pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm như thấm tách hoặc lọc máu với một số màng siêu lọc cao (như các màng polyacrylonitril) và gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulfat do tăng nguy cơ phản ứng phản vệ nặng. Nếu cần thiết phải điều trị, cân nhắc việc sử dụng loại màng thấm tách khác hoặc dùng một thuốc hạ huyết áp thuộc nhóm khác.

Thuốc lợi tiểu: Tương tác theo cả cơ chế dược động học và dược lực học, gây tụt huyết áp. Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân sử dụng liệu pháp lợi tiểu được thiết lập gần đây, có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi khởi đầu điều trị với ramipril. Tác dụng hạ huyết áp quá mức của ramipril có thể có thể được giảm thiểu bằng cách giảm hoặc ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối trong cơ thể trước khi khởi đầu điều trị với ramipril. Nếu không, có thể cân nhắc giảm liều khởi đầu điều trị của ramipril.

Các thuốc chống tăng huyết áp (như lợi tiểu) và các thuốc có thể làm giảm huyết áp (như nitrat, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc gây mê, ngộ độc rượu cấp, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Làm tăng nguy cơ bị hạ huyết áp.

Các thuốc vận mạch giống giao cảm và các chất khác (như isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin) có thể làm giảm hiệu quả hạ huyết áp của ramipril: Khuyến cáo theo dõi huyết áp cho bệnh nhân.

Các muối kali, heparin, các thuốc lợi tiểu giữ kali và một số thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh (bao gồm các chất đối vận angiotensin II, trimethoprim, tacrolimus, ciclosporin): Tăng kali huyết có thể xảy ra. Do đó, cần tiến hành theo dõi kali huyết thanh.

Allopurinol, các chất ức chế miễn dịch, corticosteroid, procainamid, cytostatic và các chất khác có thể thay đổi số lượng tế bào máu: Tăng khả năng xảy ra các phản ứng huyết học.

Lithi và các chế phẩm chứa lithi: Tương tác dược động học, làm giảm bài tiết lithi, làm tăng nồng độ và độc tính trên lâm sàng của lithi. Cần theo dõi mức lithi trong máu.

Thuốc điều trị đái tháo đường bao gồm insulin: Phản ứng hạ đường huyết có thể xảy ra. Khuyến cáo theo dõi lượng đường trong máu.

Aliskiren: Không dùng đồng thời aliskiren với ramipril ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy giảm chức năng thận (GFR < 60 mL/ phút/ 1,73 m²).

Thuốc ức chế mTOR: Dùng đồng thời ramipril với thuốc ức chế mTOR làm tăng nguy cơ xảy ra phù mạch.

Các thuốc chống viêm không steroid và acid acetylsalicylic: Giảm tác dụng hạ huyết áp của ramipril. Ngoài ra, điều trị đồng thời các chất ức chế ACE và NSAID có thể gây suy giảm chức năng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua phối hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp).

Vàng: Phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn mửa và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị đồng thời vàng đường tiêm (natri aurothiomalat) với các thuốc ức chế ACE.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, choáng váng, nhức đầu.

Hô hấp - lồng ngực và trung thất: Ho khan, ho dai dẳng, viêm phế quản, viêm xoang, khó thở.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày ruột, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng kali huyết.

Mạch máu: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất.

Da và mô dưới da: Ban dát sần.

Cơ - xương - khớp: Co thắt cơ, đau cơ.

Toàn thân: Mệt mỏi, đau ngực.

Ít gặp, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100

Huyết học: Tăng bạch cầu ái toan.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn, giảm ngon miệng.

Tâm thần: Chán nản, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ bao gồm cả buồn ngủ.

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm, mất vị giác, rối loạn vị giác.

Mắt: Rối loạn thị giác bao gồm nhìn mờ.

Tim: Thiếu máu cục bộ cơ tim bao gồm đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, phù ngoại biên.

Mạch máu: Đỏ bừng.

Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Co thắt phế quản bao gồm làm nặng thêm tình trạng hen suyễn, nghẹt mũi.

Tiêu hóa: Viêm tụy (hiếm khi gây tử vong), enzym tụy tăng, phù mạch ruột, đau bụng trên bao gồm cả đau dạ dày, táo bón, khô miệng.

Gan - mật: Enzym gan và/hoặc bilirubin liên hợp tăng.

Da: Phù mạch, đặc biệt sự tắc nghẽn đường hô hấp do phù mạch có thể gây tử vong, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

Cơ - xương - khớp: Đau khớp.

Thận - tiết niệu: Suy thận bao gồm suy thận cấp, tiểu nhiều, làm nặng thêm tình trạng protein niệu sẵn có, tăng urê huyết, tăng creatinin huyết.

Sinh sản: Liệt dương thoáng qua, giảm ham muốn tình dục.

Toàn thân: Sốt.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1\ 000$

Tâm thần: Lú lẫn.

Thần kinh: Run rẩy, rối loạn tiền đình.

Mắt: Viêm kết mạc (đau mắt đỏ).

Tai và mê lộ: Nghe kém, ù tai.

Mạch máu: Hẹp động mạch, giảm tưới máu, viêm mạch.

Tiêu hóa: Viêm lưỡi.

Gan mật: Vàng da ứ mật, tổn thương tế bào gan.

Phù mạch: Đầu chi, mặt, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Huyết học: Giảm số lượng tế bào máu (bao gồm giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt), giảm số lượng hồng cầu, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu.

Da và mô dưới da: Viêm da tróc vảy, nổi mề đay, bong tróc móng.

Toàn thân: Suy nhược.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Da và mô dưới da: Nhạy cảm ánh sáng.

Chưa rõ, chưa có đầy đủ dữ liệu để đánh giá tần suất gặp ADR:

Huyết học: Suy tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu tán huyết.

Miễn dịch: Sốc phản vệ và phản ứng phản vệ, tăng kháng thể kháng nhân.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm natri huyết.

Tâm thần: Rối loạn khả năng tập trung.

Thần kinh: Thiếu máu bao gồm đột quỵ thiếu máu cục bộ và đột quỵ thiếu máu thoáng qua, suy giảm khả năng tâm thần vận động, cảm giác nóng rát, rối loạn khứu giác.

Mạch máu: Hiện tượng Raynaud.

Tiêu hóa: Nhiệt miệng.

Gan - mật: Suy gan cấp, viêm gan ứ mật hoặc tiêu tế bào gan (hiếm khi gây tử vong).

Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Steven-Johnson, hồng ban đa dạng, bệnh pemphigus, làm nặng thêm bệnh vẩy nến sẵn có, viêm da dạng vẩy nến, nội ban hoặc phát ban dạng pemphigus hoặc lichen, rụng tóc.

Sinh sản: Nữ hóa tuyến vú.

Trẻ em:

Trong một số thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên 2 - 16 tuổi cho thấy, bản chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn gặp phải ở trẻ em tương tự như ở người lớn, tuy nhiên, tần suất gặp phải lại cao hơn ở một số tác dụng không mong muốn sau:

Thường gặp, $ADR > 1/100$:

Tim: Nhịp tim nhanh.

Hô hấp: Nghẹt mũi, viêm mũi.

Mắt: Viêm kết mạc.

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$:

Thần kinh: Run.

Da và mô dưới da: Nổi mề đay.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

HƯỚNG DẪN CÁCH XỬ TRÍ ADR:

Khi gặp phù mạch ở lưỡi, thanh môn hay thanh quản cần ngừng ngay thuốc và cho bệnh nhân nhập viện, dùng epinephrin tiêm dưới da (hoặc tiêm tĩnh mạch - hiếm khi cần thiết), dùng diphenhydramin hydroclorid và hydrocortison đường tĩnh mạch. Khi gặp phù mạch ở mặt hay ở niêm mạc miệng, môi, thường chỉ cần ngừng thuốc, ít khi cần phải có các biện

pháp điều trị hỗ trợ khác, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng. Xử trí một số ADR khác, xem thêm phần thận trọng.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Các triệu chứng liên quan quá liều các thuốc ức chế ACE có thể gặp phải bao gồm giãn mạch ngoại biên quá mức (với các dấu hiệu hạ huyết áp rõ rệt, sốc), nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Xử trí quá liều bằng cách loại bỏ chất độc ra khỏi cơ thể (súc rửa dạ dày, uống các chất hấp phụ) và các biện pháp để khôi phục sự ổn định huyết động như đồng vận alpha 1 adrenergic hoặc angiotensin II, nhưng chủ yếu là truyền dịch làm tăng thể tích tuần hoàn khi bệnh nhân có tụt huyết áp và thiết lập quy trình bù nước và cân bằng điện giải. Ramiprilat và các chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril ít bị loại bỏ bằng thẩm tách máu.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVI PHARM CO., LTD)**

Địa chỉ: Lô M7A, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



PHÓ GIÁM ĐỐC
ĐS. Nguyễn Xuân Phương



**TUO.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Đỗ Minh Hùng