

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc:

Pharmiprils

Pharmiprils 2,5 (Ramipril 2,5mg - Viên nén)

Pharmiprils 5 (Ramipril 5mg - Viên nén)

Pharmiprils 10 (Ramipril 10mg - Viên nén)

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc:

3.1. Thành phần công thức cho 1 viên nén Pharmiprils 2,5 :

Thành phần được chất: Ramipril..... 2,5 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, maize starch, pregelatinised starch 1500, hypromellose, colloidal silicon dioxide, natri stearyl fumarat.....vừa đủ.....viên nén.

3.2. Thành phần công thức cho 1 viên nén Pharmiprils 5 :

Thành phần được chất: Ramipril..... 5 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, maize starch, pregelatinised starch 1500, hypromellose, colloidal silicon dioxide, natri stearyl fumarat.....vừa đủ.....viên nén.

3.3. Thành phần công thức cho 1 viên nén Pharmiprils 10 :

Thành phần được chất: Ramipril..... 10 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, maize starch, pregelatinised starch 1500, hypromellose, colloidal silicon dioxide, natri stearyl fumarat.....vừa đủ.....viên nén.

4. Dạng bào chế:

4.1 Viên nén Pharmiprils 2,5

- Dạng bào chế: Viên nén.
- Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, 1 mặt có khắc 1 vạch ngang, 1 mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

4.2 Viên nén Pharmiprils 5

- Dạng bào chế: Viên nén.
- Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

4.3 Viên nén Pharmiprils 10

- Dạng bào chế: Viên nén.
- Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị suy tim có triệu chứng.
- Dự phòng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp: giảm tỷ lệ tử vong do giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng suy tim khi bắt đầu > 48 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp.
- Điều trị bệnh thận do đái tháo đường:
 - + Bệnh cầu thận đái tháo đường mới được xác định bởi microalbumin niệu.
 - + Bệnh cầu thận đái tháo đường đã được xác định bởi macroprotein niệu ở bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Bệnh cầu thận không đái tháo đường được xác định bởi macroprotein niệu ≥ 3 g/ ngày.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

- Ramipril nên được uống mỗi ngày vào cùng một thời điểm trong ngày
- Ramipril có thể được dùng trước, cùng hoặc sau bữa ăn, vì thức ăn không làm thay đổi tính khả dụng sinh học của thuốc. Ramipril phải được uống với nước, không được nhai hoặc nghiền nát

Liều dùng:

Người lớn

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu:

Hạ huyết áp có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị bằng ramipril; điều này có nhiều khả năng ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời bằng thuốc lợi tiểu. Do đó, cần thận trọng vì những bệnh nhân này có thể bị thiếu nước và / hoặc thiếu muối.

Nếu có thể, nên ngừng thuốc lợi tiểu từ 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không ngừng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu điều trị bằng ramipril với liều 1,25mg. Cần theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh. Liều điều trị tiếp theo của ramipril nên được điều chỉnh theo mục tiêu huyết áp.

Tăng huyết áp:

- Liều dùng nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân và kiểm soát huyết áp.
- Thuốc có thể được sử dụng trong đơn trị liệu hoặc kết hợp với các nhóm sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp khác.
- Liều khởi đầu: Nên dùng thuốc dần dần với liều khuyến cáo ban đầu là 2,5mg mỗi ngày.
- Bệnh nhân có hệ thống renin-angiotensin-aldosterone được kích hoạt mạnh có thể bị giảm huyết áp quá mức sau liều ban đầu. Liều khởi đầu 1,25mg được khuyến nghị ở những bệnh nhân như vậy và việc bắt đầu điều trị nên được thực hiện dưới sự giám sát nhân viên y tế.
- Tăng liều và liều duy trì: Có thể tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian từ hai đến bốn tuần để tăng dần huyết áp đạt mức yêu cầu; liều ramipril tối đa được phép là 10mg mỗi ngày. Thông thường liều được dùng một lần mỗi ngày.

Xem thêm bệnh nhân điều trị lợi tiểu ở trên.

Suy tim có triệu chứng:

- Liều khởi đầu: Ở những bệnh nhân ổn định khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu được đề nghị là 1,25mg mỗi ngày.
- Tăng liều và liều duy trì: Ramipril nên được chuẩn độ bằng cách tăng gấp đôi liều mỗi một đến hai tuần cho đến liều tối đa hàng ngày là 10mg. Hai lần mỗi ngày.

Xem thêm bệnh nhân điều trị lợi tiểu ở trên.

Phòng ngừa thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp và suy tim:

- Liều khởi đầu: Sau 48 giờ, sau nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân ổn định lâm sàng và huyết động, liều khởi đầu là 2,5mg hai lần mỗi ngày trong ba ngày. Nếu không dung nạp được liều 2,5mg ban đầu, nên dùng liều 1,25mg hai lần một ngày trong hai ngày trước khi tăng lên 2,5mg và 5mg hai lần một ngày. Nếu không thể tăng liều tới 2,5mg hai lần một ngày thì nên ngừng điều trị.
- Tăng liều và liều duy trì: Liều hàng ngày sau đó được tăng lên bằng cách tăng gấp đôi liều trong khoảng thời gian từ một đến ba ngày cho đến liều duy trì mục tiêu là 5mg hai lần mỗi ngày.
- Liều duy trì được chia thành 2 lần mỗi ngày nếu có thể.
- Nếu không thể tăng liều tới 2,5mg hai lần một ngày điều trị. Chưa có đủ dữ liệu trong điều trị bệnh nhân suy tim nặng (NYHA IV) ngay sau nhồi máu cơ tim. Nếu quyết định được đưa ra để điều trị cho những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị ở mức 1,25mg mỗi ngày và cần thận trọng khi tăng liều.

Xem thêm bệnh nhân điều trị lợi tiểu ở trên.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường:

Ở bệnh nhân tiểu đường và microalbumin niệu

- Liều khởi đầu: Liều khởi đầu được đề nghị là 1,25mg ramipril mỗi ngày một lần.
- Tăng liều và liều duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân với hoạt chất, liều sau đó được tăng lên. Nhân đôi liều mỗi ngày một lần lên 2,5mg sau hai tuần và sau đó đến 5mg sau hai tuần nữa được khuyến nghị.

Ở bệnh nhân tiểu đường và ít nhất một nguy cơ tim mạch

- Liều khởi đầu: Liều khởi đầu được đề nghị là 2,5mg ramipril mỗi ngày một lần.
- Tăng liều và liều duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân với hoạt chất, liều sau đó được tăng lên. Nhân đôi liều hàng ngày lên 5mg ramipril sau một hoặc hai tuần và sau đó thành 10mg ramipril sau hai hoặc ba tuần nữa được khuyến nghị. Liều mục tiêu hàng ngày là 10mg.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận không đái tháo đường được xác định bởi macroprotein niệu $\geq 3g / ngày$:

- Liều khởi đầu: Liều khởi đầu được đề nghị là 1,25mg ramipril mỗi ngày một lần.
- Tăng liều và liều duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân với hoạt chất, liều sau đó được tăng lên. Nhân đôi liều mỗi ngày một lần lên 2,5mg sau hai tuần và sau đó đến 5mg sau hai tuần nữa được khuyến nghị.

Xem thêm bệnh nhân điều trị lợi tiểu ở trên.

Bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Liều hàng ngày ở bệnh nhân suy thận nên dựa vào độ thanh thải creatinin (xem phần 5.2):

- Nếu độ thanh thải creatinin là $\geq 60ml / phút$, không cần thiết phải điều chỉnh liều ban đầu (2,5mg / ngày); liều tối đa hàng ngày là 10mg;
- Nếu độ thanh thải creatinin trong khoảng 30-60ml / phút, không cần thiết phải điều chỉnh liều ban đầu (2,5mg / ngày); liều tối đa hàng ngày là 5mg;
- Nếu độ thanh thải creatinin là từ 10-30ml / phút, liều ban đầu là 1,25mg / ngày và liều tối đa hàng ngày là 5mg;
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp tan máu: ramipril có thể thẩm tách nhẹ; liều ban đầu là 1,25mg / ngày và liều tối đa hàng ngày là 5mg; sản phẩm thuốc nên được dùng vài giờ sau khi chạy thận nhân tạo được thực hiện.

Bệnh nhân suy gan

- Ở những bệnh nhân bị suy gan, việc điều trị bằng ramipril chỉ phải được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và liều tối đa hàng ngày là 2,5mg ramipril.

Bệnh nhân cao tuổi

- Liều ban đầu nên thấp hơn và chuẩn độ liều tiếp theo nên dần dần vì khả năng có tác dụng không mong muốn cao hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân rất già và yếu. Nên xem xét giảm liều ban đầu 1,25mg ramipril.

Dân số nhi

- Sự an toàn và hiệu quả của Ramipril ở trẻ em từ 2 - 16 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Hiện tại dữ liệu có sẵn được mô tả trong các phần dưới nhưng không có khuyến nghị nào về liều lượng có thể được thực hiện

7. Chống chỉ định:

- Phụ nữ mang thai.
- Tiền sử phù mạch (di truyền, vô căn hoặc do phù mạch trước đó với thuốc ức chế men chuyển hoặc AIIRAs).
- Quá mẫn cảm với hoạt chất, hoặc với bất kỳ tá dược nào hoặc bất kỳ chất ức chế men chuyển (Angiotensin Converting Enzyme) nào khác.
- Phương pháp điều trị ngoại bào dẫn đến tiếp xúc của máu với bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên đáng kể hoặc hẹp động mạch thận ở một thận hoạt động đơn lẻ.

- Ramipril không được sử dụng ở những bệnh nhân có tình trạng hạ huyết áp hoặc huyết động không ổn định.
- Không được sử dụng Ramipril với các sản phẩm thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin <60ml / phút).
- Sử dụng đồng thời với liệu pháp sacubitril/ valsartan. Ramipril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/ valsartan cuối cùng.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Nhóm đặc biệt

Bệnh nhân dễ có nguy cơ huyết áp thấp

- Bệnh nhân có hệ thống renin-angiotensin-aldosterone hoạt hóa mạnh
Bệnh nhân có hệ thống renin-angiotensin-aldosterone hoạt hóa mạnh có nguy cơ bị tụt huyết áp rõ rệt và suy giảm chức năng thận do ức chế men chuyển, đặc biệt là khi dùng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc lợi tiểu đồng thời lần đầu tiên hoặc ở liều tăng đầu tiên.
Dấu hiệu hoạt động hệ thống renin-angiotensin-aldosterone sẽ được dự đoán và giám sát y tế bao gồm theo dõi huyết áp là cần thiết, ví dụ như:
 - Bệnh nhân tăng huyết áp nặng
 - Bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù
 - Bệnh nhân bị chảy máu thất trái có liên quan đến huyết động hoặc cản trở dòng chảy ra (ví dụ hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá)
 - Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên
 - Bệnh nhân bị thiếu hụt chất lỏng hoặc muối hoặc biến chuyển nặng hơn (bao gồm cả bệnh nhân có thuốc lợi tiểu)
 - Bệnh nhân bị xơ gan và / hoặc cổ trướng
 - Bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc trong quá trình gây mê với các tác nhân gây hạ huyết áp.Nói chung, nên điều chỉnh mất nước, giảm kali máu hoặc suy giảm muối trước khi bắt đầu điều trị (tuy nhiên, ở bệnh nhân bị suy tim, việc khắc phục như vậy phải được cân nhắc cẩn thận trước nguy cơ quá tải thể tích).

- Thuốc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) với các thuốc có chứa aliskiren

Việc phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone bằng cách kết hợp ramipril với aliskiren không được khuyến nghị vì có nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận.

Việc sử dụng ramipril kết hợp với aliskiren chống chỉ định ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận (độ thanh thải creatinin <60ml / phút).

- Suy tim thoáng qua hoặc kéo dài
- Bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cơ 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.

Giảm bạch cầu / mất bạch cầu hạt

- Giảm bạch cầu trung tính / mất bạch cầu hạt, cũng như giảm tiểu cầu và thiếu máu, hiếm khi được nhìn thấy và trầm cảm tủy xương cũng đã được báo cáo. Nên theo dõi số lượng bạch cầu để có thể phát hiện chứng suy giảm bạch cầu nếu có. Cần theo dõi thường xuyên hơn trong giai đoạn điều trị ban đầu và ở những bệnh nhân bị suy thận, những người bị mắc đồng thời bệnh collagen (ví dụ như bệnh lupus ban đỏ hoặc xơ cứng bì), và tất cả những người điều trị với các dược phẩm khác mà có thể gây ra những thay đổi trong công thức máu.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

- Khả năng và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ và phản vệ với nọc độc côn trùng và các chất gây dị ứng khác được tăng lên dưới sự ức chế men chuyển. Việc ngưng sử dụng tạm thời các thuốc chứa ramipril nên được xem xét trước khi giải mẫn cảm.

Phù mạch

- Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển bao gồm ramipril.
- Trong trường hợp phù mạch, phải ngưng dùng thuốc Ramipril.
- Điều trị khẩn cấp nên được giải quyết kịp thời. Bệnh nhân nên được theo dõi trong ít nhất 12 đến 24 giờ và xuất viện, sau khi giải quyết hoàn toàn các triệu chứng.
- Phù mạch ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển bao gồm ramipril. Những bệnh nhân này bị đau bụng (có hoặc không buồn nôn hoặc nôn).

Quá mẫn / phù mạch

- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/ valsartan bị chống chỉ định do tăng nguy cơ phù mạch. Điều trị bằng sacubitril/ valsartan không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều ramipril cuối cùng. Điều trị bằng ramipril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/ valsartan cuối cùng.
- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ như sưng đường hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp). Cần thận trọng khi bắt đầu racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin người bệnh đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển.

Theo dõi chức năng thận

- Chức năng thận nên được kiểm tra trước và trong quá trình điều trị và điều chỉnh liều, đặc biệt là trong những tuần đầu điều trị. Cần theo dõi cẩn thận đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Có nguy cơ suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc sau ghép thận.

Theo dõi điện giải: Tăng kali máu

- Thuốc ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu vì chúng ức chế sự giải phóng aldosterone. Hiệu quả thường không đáng kể ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận và / hoặc ở những bệnh nhân sử dụng chất bổ sung kali (bao gồm cả chất muối thay thế), thuốc lợi tiểu giữ kali, trimethoprim hoặc co-trimoxazole còn được gọi là trimethoprim/ sulfamethoxazole và đặc biệt là thuốc kháng aldosterone hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin, tăng kali máu có thể xảy ra. Nên thận trọng khi dùng thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc ức chế thụ thể angiotensin ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển, cần theo dõi kali và chức năng thận trong huyết thanh. Bệnh nhân có nguy cơ phát triển tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, tuổi tác (> 70 tuổi), đái tháo đường không kiểm soát được, cường aldosteron, hoặc những người sử dụng muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali và các hoạt chất làm tăng kali huyết tương khác (ví dụ co-trimoxazole còn được gọi là trimethoprim / sulfamethoxazole), hoặc các tình trạng như mất nước, mất bù tim cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa. Nếu sử dụng đồng thời các tác nhân được đề cập ở trên được coi là thích hợp, nên theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Theo dõi điện giải: Hạ natri máu

- Hội chứng tiết Hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH) và hạ natri máu sau đó đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng ramipril. Nên theo dõi nồng độ natri huyết thanh thường xuyên ở người già và những bệnh nhân khác có nguy cơ bị hạ natri máu.

Ho

- Chứng ho đã được ghi nhận xảy ra kèm theo với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE. Nét đặc trưng của ho là ho khan, dai dẳng và mất dần sau khi ngưng điều trị. Chứng ho do thuốc ức chế ACE gây ra cần được xem là một phần của các chẩn đoán phân biệt của ho.

Phẫu thuật

- Nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin như ramipril một ngày trước khi phẫu thuật nếu có thể.

Thai kỳ

- Các thuốc ức chế men chuyển như ramipril, hoặc thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIARs) không nên được bắt đầu trong khi mang thai. Trừ khi liệu pháp tiếp tục dùng thuốc ức chế men chuyển / AIIARs là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi thành phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán là mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển / AIIARs ngay lập tức và nếu cần, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Bệnh nhân cao tuổi

Ở những bệnh nhân cao tuổi khi điều trị bằng ramipril thì khả năng có tác dụng không mong muốn cao hơn. Do đó cần theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị và điều chỉnh liều.

Sự khác biệt dân tộc

- Các thuốc ức chế ACE làm tăng tỷ lệ mắc chứng phù mạch ở bệnh nhân da đen hơn so với những bệnh nhân không phải là người da đen. Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril có thể có hiệu quả thấp trong việc giảm huyết áp ở những bệnh nhân da đen so với các bệnh nhân không phải là người da đen, có thể do tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn với mức renin thấp ở nhóm bệnh nhân da đen mắc chứng tăng huyết áp

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- Ramipril không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.
- Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ chưa được kết luận. Tuy nhiên không thể loại trừ khả năng gia tăng ở mức thấp đối với nguy cơ gây quái thai. Trừ khi việc sử dụng liệu pháp thuốc ức chế ACE liên tục được coi là cần thiết, nên thay đổi phương pháp điều trị chống tăng huyết áp khác bằng các phương pháp đã được chứng minh có tiền sử an toàn cho thai kỳ đối với bệnh nhân có kế hoạch mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, cần ngưng việc điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức, và, nếu thích hợp, có thể bắt đầu ngay một liệu pháp thay thế.
- Có bằng chứng cho thấy việc phơi nhiễm với liệu pháp sử dụng thuốc ức chế ACE trong ba tháng thứ hai và thứ ba có thể gây nhiễm độc thai nghén ở người (suy giảm chức năng thận, chứng ít dịch ối, chứng chậm cốt hóa sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu bị phơi nhiễm với các thuốc ức chế ACE từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, cần kiểm tra siêu âm chức năng thận và sọ của thai nhi. Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng các thuốc ức chế ACE cần được theo dõi chặt chẽ trước các nguy cơ hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

- Do không đủ thông tin hiện có liên quan đến việc sử dụng ramipril trong quá trình cho trẻ sơ sinh bú, khuyến nghị không nên sử dụng ramipril mà thay vào đó là các phương pháp điều trị đã được kiểm chứng về tính an toàn trong quá trình cho trẻ sơ sinh bú, đặc biệt là khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh thiếu tháng

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

- Một số tác dụng phụ (ví dụ như các triệu chứng của giảm huyết áp như chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi) có thể làm giảm khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân, và do đó, cấu thành một nguy cơ trong các tình huống mà những khả năng này có tầm quan trọng đặc biệt (ví dụ như vận hành xe hoặc máy móc).
- Điều này có thể xảy ra đặc biệt lúc bắt đầu điều trị, hoặc khi chuyển qua từ các chế phẩm thuốc khác. Sau liều đầu tiên hoặc tăng liều tiếp theo, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong vài giờ.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Kết hợp chống chỉ định

- Các phương pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với các bề mặt tích điện âm như phương pháp thẩm phân hoặc lọc máu với các màng high-flux (ví dụ màng polyacrylonitril) và thanh lọc lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulfate do tăng nguy cơ phản ứng phản vệ nặng. Nếu cần thiết phải điều trị với phương pháp như trên, cần xem xét việc sử dụng một loại khác màng lọc thẩm phân khác hoặc một nhóm thuốc hạ áp khác.

- Các sản phẩm thuốc chứa aliskiren: Sự kết hợp của ramipril với các sản phẩm thuốc chứa aliskiren chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận vừa và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin <60ml / phút)

Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/ valsartan bị chống chỉ định vì làm tăng nguy cơ phù mạch.
- Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch.

Thận trọng khi sử dụng

- Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali
- Mặc dù kali huyết thanh thường vẫn ở trong giới hạn bình thường, tăng kali máu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng cilazapril. Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, triamterene hoặc amiloride), bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh đáng kể. Cũng cần thận trọng khi dùng cilazapril cùng với các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh, chẳng hạn như trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim / sulfamethoxazole) vì trimethoprim được biết là có tác dụng như thuốc lợi tiểu giữ kali như amiloride. Do đó, sự kết hợp của cilazapril với các loại thuốc nói trên không được khuyến cáo. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định, họ nên được sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Ciclosporin

- Tăng kali máu có thể xảy ra trong khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với ciclosporin. Cần theo dõi kali huyết thanh.

Heparin

- Tăng kali máu có thể xảy ra trong quá trình sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với heparin. Cần theo dõi kali huyết thanh.
- Các thuốc hạ áp (ví dụ thuốc lợi tiểu) và các chất khác có thể làm giảm huyết áp (ví dụ nitrat, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc mê, nhiễm độc rượu cấp tính, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Dự kiến nguy cơ hạ huyết áp có thể tăng lên.
- Thuốc vận mạch giống giao cảm và các chất khác (ví dụ isoproterenol, dobutamine, dopamine, epinephrine) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của ramipril: Khuyến cáo cần theo dõi tình trạng huyết áp.
- Thuốc ức chế acid uric allopurinol, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc chống viêm corticosteroid, thuốc chống loạn nhịp procainamide, thuốc ức chế tăng trưởng tế bào cytostatics và các chất khác có thể thay đổi số lượng tế bào máu: Tăng khả năng phản ứng huyết học..
- Muối lithium: Các thuốc ức chế ACE có thể làm giảm mức độ bài tiết lithium và do đó có thể tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Mức lithium cần phải được theo dõi.
- Các thuốc chữa đái đường có chứa insulin: Có thể xảy ra các phản ứng hạ đường huyết. Khuyến cáo cần theo dõi lượng đường trong máu.
- Các thuốc chống viêm không steroid và acid acetylsalicylic: Có thể dự kiến tác dụng hạ huyết áp của ramipril sẽ bị giảm đi. Hơn nữa, việc điều trị đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận và tăng kali huyết.

- Trimethoprim và phối hợp liều cố định với sulfamethoxazole (Co-trimoxazole): Tăng tỷ lệ tăng kali máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển và Trimethoprim và kết hợp liều cố định với sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tính an toàn của ramipril bao gồm ho khan kéo dài và các phản ứng do hạ huyết áp. Các phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm phù mạch, tăng kali máu, suy thận hoặc gan, viêm tụy, phản ứng da nghiêm trọng và giảm bạch cầu / mất bạch cầu hạt.

Tần số phản ứng bất lợi được xác định bằng cách sử dụng quy ước sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); không phổ biến ($1 / 1.000$ đến $<1/100$); hiếm ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$); rất hiếm ($<1 / 10.000$), không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần số, các hiệu ứng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Không biết
<i>Rối loạn tim</i>		Thiếu máu cơ tim bao gồm đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim, đánh trống ngực, phù ngoại biên			
<i>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</i>		Bạch cầu ái toan	Số lượng bạch cầu giảm (bao gồm giảm bạch cầu hoặc mất bạch cầu hạt), số lượng hồng cầu giảm, huyết sắc tố giảm, số lượng tiểu cầu giảm		Suy tủy xương, giảm pancytop, thiếu máu tan máu
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Nhức đầu, chóng mặt	Chóng mặt, dị cảm, lão hóa, chứng khó đọc,	Run rẩy, rối loạn thăng bằng		Thiếu máu não bao gồm đột quỵ do thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu não thoáng qua, các kỹ năng tâm thần bị suy giảm, cảm giác nóng rát, loạn khứu giác
<i>Rối loạn mắt</i>		Rối loạn thị giác bao gồm mờ mắt	Viêm kết mạc		
<i>Rối loạn tai và mê cung</i>			Khiếm thính, ù tai		
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Ho khan, viêm phế quản, viêm xoang, khó thở	Có thể phát triển bao gồm hen suyễn nặng hơn, nghẹt mũi			

Rối loạn tiêu hóa	Viêm đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, khó chịu ở bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn	Viêm tụy (trường hợp tử vong đã được báo cáo rất đặc biệt với thuốc ức chế men chuyển), men tụy tăng, phù mạch nhỏ, đau bụng trên bao gồm viêm dạ dày, táo bón, khô miệng	Viêm lưỡi		Viêm miệng aphthous
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận bao gồm suy thận cấp, lượng nước tiểu tăng, làm xấu đi protein niệu trước đó, urê máu tăng, creatinine máu tăng			
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban đặc biệt là maculo-papular	Phù mạch; tắc nghẽn đường thở do phù mạch có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng; ngứa, tăng huyết áp	Viêm da tróc vảy, nổi mề đay, onycholysis,	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Hoại tử biểu bì độc, hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, pemphigus, bệnh vẩy nến làm nặng thêm, viêm da vẩy nến, bọng nước pemphigoid hoặc lichen exanthema hoặc phát ban, bệnh rụng tóc
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Cơ thắt cơ bắp, đau cơ	Đau khớp			
Rối loạn nội tiết					Hội chứng bài tiết hormone chống bài niệu không thích hợp (SIADH)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Kali máu tăng	Chán ăn, chán ăn,			Natri máu giảm
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp, huyết áp thể đứng giảm, ngất	Rửa	Hẹp mạch máu, giảm tưới máu, viêm mạch		Hiện tượng Raynaud
Rối loạn chung và điều kiện trang web quản trị	Đau ngực, mệt mỏi	Pyrexia	Suy nhược		

Rối loạn hệ thống miễn dịch					Phản ứng phản vệ hoặc phản vệ, kháng thể kháng nhân tăng
Rối loạn gan mật		Enzyme gan và / hoặc bilirubin liên hợp tăng,	Vàng da ứ mật, tổn thương tế bào gan		Suy gan cấp tính, viêm gan ứ mật hoặc viêm tế bào (kết cục gây tử vong là rất đặc biệt).
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú		Bất lực cương dương thoáng qua, ham muốn giảm			Gynaecomastia
Rối loạn tâm thần		Tâm trạng chán nản, lo lắng, hồi hộp, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ bao gồm cả buồn ngủ	Trạng thái nhầm lẫn		Rối loạn chú ý

Trẻ em

Sự an toàn của ramipril được theo dõi ở 325 trẻ em và thanh thiếu niên, từ 2 đến 16 tuổi trong 2 thử nghiệm lâm sàng. Mặc dù tính chất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ tương tự như ở người lớn, tần suất sau đây ở trẻ em cao hơn:

- Nhịp tim nhanh, nghẹt mũi và viêm mũi, "phổ biến" (ví dụ $\geq 1/100$ đến $<1/10$) ở trẻ em và "không phổ biến" (ví dụ: $1 / 1.000$ đến $<1/100$) ở người lớn.
- Viêm kết mạc "phổ biến" (nghĩa là $\geq 1/100$ đến $<1/10$) ở trẻ em trong khi "hiếm gặp (tức là $\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$) ở người lớn.
- Rung giật và nổi mề đay "không phổ biến" (nghĩa là $1 / 1.000$ đến $<1/100$) ở trẻ em trong khi "hiếm" (tức là $\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$) ở người lớn.

Hồ sơ an toàn tổng thể cho ramipril ở trẻ em không khác biệt đáng kể so với hồ sơ an toàn ở người lớn.

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 mắt 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.

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

13. Quá liều và cách xử trí

- Quá liều: các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm giãn mạch ngoại biên quá mức (với hạ huyết áp rõ rệt, sốc), nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận.
- Cách xử trí: Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị nên có triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp được đề xuất bao gồm giải độc chính (rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ) và các biện pháp phục hồi sự ổn định huyết động, bao gồm, sử dụng thuốc chủ vận alpha adrenergic hoặc

angiotensin II (angiotensinamide). Ramiprilat, chất chuyển hóa hoạt động của ramipril được loại bỏ khỏi lưu thông chung bằng thẩm tách máu.

14. Đặc tính dược lực học:

- ATC: C09AA05
- Ramipril là một thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE), có tác dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ captopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (prodrug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính
- Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của ramipril là do thuốc ức chế ACE làm giảm tốc độ chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh. Do đó thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi gây ra hạ huyết áp. Giảm nồng độ angiotensin II gây giảm tiết aldosteron, dẫn đến tăng thải natri và thải dịch, đồng thời tăng nhẹ kali huyết thanh. Bên cạnh đó, ramipril cũng như các thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin còn có thể tác động lên hệ thống kallikrein-kinin (làm giảm phân hủy dẫn đến tăng nồng độ bradykinin) và làm tăng tổng hợp prostaglandin cũng là các yếu tố làm giảm huyết áp.
- Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức cản 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.
- Hiện nay trên thị trường có tới 12 loại thuốc ức chế ACE. Thường các thuốc này khác nhau về dược động học và hiệu quả điều trị. Các thuốc đều có tác dụng chẹn enzyme chuyển angiotensin I sang angiotensin II như nhau và có các chỉ định điều trị, tác dụng phụ và chống chỉ định tương tự nhau. Tuy nhiên, việc quan trọng là phải lựa chọn loại thuốc và liều lượng cho phù hợp với người bệnh nhằm đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Ramipril là một thuốc ức chế ACE tác dụng kéo dài. In vitro, ramiprilat có tác dụng mạnh hơn captopril và enalapril. Ramipril đã được kiểm nghiệm tốt trong nghiên cứu HOPE (Heart Outcome Preventative Evaluation) về: Suy tim lâm sàng sớm sau nhồi máu cơ tim, bảo vệ thận và dự phòng tim mạch

15. Đặc tính dược động học:

- Hấp thụ: Sau khi uống ramipril được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa: nồng độ đỉnh của ramipril trong huyết tương đạt được trong vòng một giờ. Dựa trên sự phục hồi nước tiểu, mức độ hấp thu ít nhất 56% và không bị ảnh hưởng đáng kể bởi sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của chất chuyển hóa hoạt động ramiprilat sau khi uống 2,5 mg và 5 mg ramipril là 45%.

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

- Phân phối: Liên kết protein huyết thanh của ramipril là khoảng 73% và của ramiprilat khoảng 56%.
- Chuyển hóa: Ramipril được chuyển hóa gần như hoàn toàn thành ramiprilat, và thành ester diketopiperazine, axit diketopiperazine và glucuronide của ramipril và ramiprilat.
- Thải trừ: Bài tiết các chất chuyển hóa chủ yếu là thận. Nồng độ ramiprilat trong huyết tương giảm theo cách đa âm. Do liên kết mạnh, bão hòa với ACE và phân ly chậm từ enzyme, ramiprilat cho thấy giai đoạn thải trừ cuối kéo dài ở nồng độ rất thấp trong huyết tương. Sau nhiều liều ramipril mỗi ngày một lần, thời gian bán hủy hiệu quả của nồng độ ramiprilat là 13-17 giờ đối với liều 5-10 mg và lâu 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.

Một liều duy nhất của ramipril đã tạo ra một mức độ không thể phát hiện của ramipril và chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Tuy nhiên, tác dụng của nhiều liều không được biết đến.

Các bệnh nhân đặc biệt khác

Bệnh nhân suy thận

- Sự bài tiết của ramiprilat qua thận bị giảm ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận và sự thanh thải ramiprilat ở thận có liên quan đến tỷ lệ thanh thải creatinin. Điều này dẫn đến nồng độ ramiprilat trong huyết tương tăng, giảm chậm hơn so với những người có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan

- Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, sự chuyển hóa ramipril thành ramiprilat bị trì hoãn, do hoạt động của các este gan bị giảm và nồng độ ramipril trong huyết tương ở những bệnh nhân này tăng lên. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh của ramiprilat ở những bệnh nhân này không khác biệt so với những người gặp ở những người có chức năng gan bình thường.

Trẻ em

- Hồ sơ dược động học của ramipril được nghiên cứu ở 30 bệnh nhân tăng huyết áp ở trẻ em, độ tuổi 2-16, cân nặng > 10 kg. Sau liều 0,05 đến 0,2 mg / kg, ramipril được chuyển hóa nhanh chóng và rộng rãi thành ramiprilat. Nồng độ đỉnh của ramiprilat trong huyết tương xảy ra trong vòng 2-3 giờ. Độ thanh thải Ramiprilat tương quan cao với trọng lượng cơ thể ($p < 0,01$) cũng như liều lượng ($p < 0,001$). Độ thanh thải và thể tích phân phối tăng theo tuổi trẻ em cho mỗi nhóm liều lượng.
- Liều 0,05 mg / kg ở trẻ em đạt được mức phơi nhiễm tương đương với liều ở người lớn được điều trị bằng ramipril 5mg. Liều 0,2 mg / kg ở trẻ em dẫn đến mức độ phơi nhiễm cao hơn liều khuyến cáo tối đa 10 mg mỗi ngày ở người lớn.

16. Qui cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x 10 viên, Hộp 05 vỉ x 10 viên, vỉ Alu-Alu, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

160 TÔN ĐỨC THẮNG – ĐÔNG ĐA – HÀ NỘI

ĐT: 84-24-38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

SẢN XUẤT TẠI: THANH XUÂN - SÓC SƠN - HÀ NỘI