



R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FLUPRIL

Ramipril

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

FLUPRIL 2,5mg: Ramipril 2,5 mg

FLUPRIL 5mg: Ramipril 5 mg

FLUPRIL 10mg: Ramipril 10 mg

Thành phần tá dược:

FLUPRIL 2,5mg: Hydroxypropylcellulose, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột ngô, mannitol (E 421), tinh bột ngô tiền gelatin hóa, oxid sắt vàng (E 172), natri stearyl fumarat.

FLUPRIL 5mg: Hydroxypropylcellulose, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột ngô, mannitol (E 421), tinh bột ngô tiền gelatin hóa, oxid sắt đỏ (E 172), natri stearyl fumarat.

FLUPRIL 10mg: Hydroxypropylcellulose, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột ngô, mannitol (E 421), tinh bột ngô tiền gelatin hóa, natri stearyl fumarat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén

Mô tả dạng bào chế:

FLUPRIL 2,5mg: Viên nén tròn, hai mặt lõm, có đốm màu vàng nhạt đến vàng.

FLUPRIL 5mg: Viên nén tròn, hai mặt lõm, có đốm màu hồng.

FLUPRIL 10mg: Viên nén hình tròn màu gần trắng đến trắng, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

- *Điều trị tăng huyết áp.*

- *Dự phòng tai biến tim mạch:* giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân:

- Bệnh tim mạch xơ vữa động mạch (tiền sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, hoặc bệnh mạch ngoại biên) hoặc

- Đái tháo đường với ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch

- Điều trị bệnh thận:

- Bệnh thận do đái tháo đường được xác định bởi sự hiện diện của albumin niệu vi lượng,

- Bệnh thận do đái tháo đường được xác định bởi sự hiện diện của đạm niệu ở những bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch.

- Bệnh thận không do đái tháo đường được xác định bởi sự hiện diện của đạm niệu ≥ 3 g / ngày

- Điều trị suy tim có triệu chứng.

- Phòng ngừa thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp tính: giảm tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim cấp tính ở bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng suy tim khi bắt đầu > 48 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp tính

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Người lớn

Bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu

Hạ huyết áp có thể xảy ra sau khi bắt đầu điều trị với ramipril; điều này có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

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

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

Tăng huyết áp

Liều nên theo hồ sơ bệnh nhân và kiểm soát huyết áp.

Ramipril có thể được sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các nhóm thuốc hạ huyết áp khác.

Liều khởi đầu:

Liều khuyến cáo ban đầu là 2,5 mg 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 1,25 mg được khuyến cáo ở những bệnh nhân như vậy và bắt đầu điều trị nên diễn ra dưới sự giám sát của chuyên viên y tế.

Liều chuẩn độ và duy trì

Liều có thể được tăng gấp đôi trong khoảng thời gian từ hai đến bốn tuần, để dần đạt được huyết áp đích; liều tối đa cho phép của ramipril là 10 mg mỗi ngày. Thông thường liều được dùng một lần mỗi ngày.

Dự phòng tai biến tim mạch

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg mỗi ngày một lần.

Liều chuẩn độ và duy trì

Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với thuốc, liều nên được tăng dần. Bệnh nhân được khuyến khích tăng gấp đôi liều sau một hoặc hai tuần điều trị và - sau hai đến ba tuần tiếp theo tăng đến liều duy trì mục tiêu là 10 mg một lần mỗi ngày.

Điều trị bệnh thận

Ở những bệnh nhân đái tháo đường và albumin niệu vi lượng:

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg ramipril mỗi ngày một lần.

Liều chuẩn độ và duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với thuốc, liều sau đó được tăng lên. Tăng gấp đôi liều hàng ngày một lần đến 2,5 mg sau hai tuần và sau đó đến 5 mg sau hai tuần tiếp theo nữa được khuyến khích.

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

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg ramipril mỗi ngày một lần.

Liều chuẩn độ và duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với thuốc, liều sau đó được tăng lên. Tăng gấp đôi liều hàng ngày lên 5 mg sau một hoặc hai tuần và sau đó đến 10 mg sau hai hoặc ba tuần nữa. Liều hàng ngày mục tiêu là 10 mg.

Ở những bệnh nhân có bệnh thận không do đái tháo đường được xác định bởi đạm niệu ≥ 3 g / ngày

Liều khởi đầu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg ramipril mỗi ngày một lần.

Liều chuẩn độ và duy trì: Tùy thuộc vào khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với thuốc, liều sau đó được tăng lên. Tăng gấp đôi liều hàng ngày một lần đến 2,5 mg sau hai tuần và sau đó đến 5 mg sau hai tuần nữa được khuyến khích.

Suy tim có triệu chứng

Liều khởi đầu:

Ở những bệnh nhân ổn định trên liệu pháp điều trị với thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg mỗi ngày.

Liều chuẩn độ và duy trì:

Ramipril nên được tăng gấp đôi liều mỗi 1-2 tuần lên đến liều tối đa hàng ngày là 10 mg. Hai lần dùng mỗi ngày là thích hợp.

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

Liều khởi đầu: Sau 48 giờ, sau nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân và có huyết động ổn định, liều khởi đầu là 2,5 mg hai lần mỗi ngày trong ba ngày. Nếu liều 2,5 mg ban đầu không được dung nạp, nên dùng liều 1,25 mg hai lần một ngày trong hai ngày trước khi tăng lên 2,5 mg và 5 mg hai lần một ngày. Nếu liều không thể được tăng lên 2,5 mg hai lần một

ngày, nên ngừng điều trị.

Liều chuẩn độ và duy trì:

Liều hàng ngày sau đó được tăng lên gấp đôi trong khoảng thời gian từ một đến ba ngày, đến liều duy trì mục tiêu là 5 mg hai lần mỗi ngày.

Liều duy trì được chia thành 2 lần dùng mỗi ngày nếu có thể.

Nếu không thể tăng liều đến 2,5 mg hai lần một ngày nên ngừng điều trị. Dữ liệu trong điều trị bệnh nhân suy tim nặng (NYHA IV) ngay sau nhồi máu cơ tim còn hạn chế. Nếu quyết định điều trị ở những bệnh nhân này, liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg mỗi ngày một lần và cần thận trọng khi tăng liều.

Các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Liều dùng hàng ngày ở bệnh nhân suy thận phải dựa trên chống chỉ:

- Độ thanh thải creatinin: ≥ 60 ml / phút, không cần điều chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg / ngày); liều tối đa hàng ngày là 10 mg;
- Độ thanh thải creatinin: 30-60 ml / phút, không cần điều chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg / ngày); liều tối đa hàng ngày là 5 mg;
- Độ thanh thải creatinin: 10-30 ml / phút, liều khởi đầu là 1,25 mg / ngày và liều tối đa hàng ngày là 5 mg;
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp thẩm tách máu: ramipril có tác dụng nhẹ; liều khởi đầu là 1,25 mg / ngày và liều tối đa hàng ngày là 5 mg; các thuốc được dùng vài giờ sau khi thẩm tách máu.

Bệnh nhân suy gan:

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

Người cao tuổi:

Liều khởi đầu nên thấp hơn và liều chuẩn độ tiếp theo nên tăng dần dần vì có nhiều nguy cơ tác dụng không mong muốn trên người cao tuổi. Nên xem xét liều khởi đầu giảm xuống còn 1,25 mg ramipril.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Ramipril không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do không đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Cách dùng:

Sử dụng đường uống.

Nên uống hàng ngày, vào cùng thời điểm trong ngày.

Có thể uống trước hoặc sau bữa ăn vì lượng thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc.

Uống thuốc cùng với nước, không được nhai hoặc nghiền nát viên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác và với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Tiền sử phù mạch (di truyền, vô căn hoặc sử dụng thuốc ức chế ACE)
- Phương pháp điều trị ngoài thân thể dẫn đến tiếp xúc máu với các bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên đáng kể hoặc hẹp động mạch thận trong một thận hoạt động duy nhất.
- Tam cá nguyệt thứ 2 và 3 của thai kỳ.
- Ramipril không được sử dụng ở những bệnh nhân hạ huyết áp hoặc huyết động không ổn định.
- Không dùng ramipril với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin <60ml / phút).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tác dụng trên tim mạch:

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril hiếm khi gây tụt huyết áp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng. Tuy nhiên triệu chứng tụt huyết áp vẫn có thể xảy ra, đặc biệt trên các bệnh nhân mất muối và/hoặc mất nước nặng do sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài, do chế độ ăn giảm muối, do thẩm phân máu, ỉa chảy hoặc nôn. Cần bù muối và/hoặc nước trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Tụt huyết áp mạnh có thể xảy ra trên bệnh nhân suy tim sung huyết (có hoặc không đi kèm với suy thận), gây ra thiếu niệu và/hoặc tăng nitrơ máu, thậm chí suy thận cấp và/hoặc tử vong (hiếm gặp). Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân ít nhất 2 tuần khi bắt đầu điều trị bằng ramipril hoặc thuốc lợi tiểu và khi hiệu chỉnh liều một trong hai thuốc.

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 có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, đặc biệt trên 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). Cần lưu ý giám sát chặt chẽ bạch cầu trên các bệnh nhân này, đặc biệt nếu có suy thận.

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 khó 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.

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) 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 hệ RAA như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng).

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 máu:

Có thể gặp tăng kali máu, 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 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.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai:

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. Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử

dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú:

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. 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 LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do có thể gây tác dụng phụ hoa mắt/chóng mặt, nhức đầu có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Kết hợp chống chỉ định:

Phương pháp điều trị ngoài thân thể dẫn đến tiếp xúc máu với các bề mặt tích điện âm như thẩm tách máu hoặc siêu lọc máu với một số loại màng có hệ số siêu lọc cao (ví dụ màng polyacrylonitril) và thủ thuật phân tách thành phần máu lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) với dextran sulfate do tăng nguy cơ phản ứng phản vệ. Nếu cần điều trị như vậy, cần cân nhắc sử dụng một loại màng lọc máu khác hoặc một loại thuốc hạ huyết áp khác. Thuốc có chứa aliskiren: Sự kết hợp giữa ramipril với aliskiren được chống chỉ định ở những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận vừa phải và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân khác.

Thận trọng khi sử dụng

Các muối kali, heparin, thuốc lợi tiểu giữ kali và các thuốc tăng kali huyết tương khác (bao gồm thuốc đối kháng angiotensin II, trimethoprim, tacrolimus, ciclosporin): Tăng kali máu có thể xảy ra, do đó cần theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh.

Thuốc hạ huyết áp (như thuốc lợi tiểu) và các thuốc khác có thể làm giảm huyết áp (ví dụ nitrat, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc gây mê, rượu, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Có thể dự đoán được nguy cơ hạ huyết áp.

Catecholamin tổng hợp và các thuốc khác (ví dụ: isoproterenol, dobutamine, dopamine, epinephrine) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của ramipril. Do đó cần theo dõi huyết áp.

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

Các muối lithi: Sự bài tiết lithi có thể bị giảm bởi các thuốc ức chế ACE và do đó có thể tăng độc tính lithi nên nồng độ lithi phải được theo dõi.

Thuốc điều trị đái tháo đường bao gồm insulin: Phản ứng hạ đường huyết có thể xảy ra.

Theo dõi lượng đường trong máu được khuyến cáo.

Các thuốc chống viêm không steroid và acid acetylsalicylic: Có thể dự đoán được tác dụng hạ huyết áp của ramipril. Hơn nữa, điều trị đồng thời các thuốc ức chế ACE và NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận và làm tăng kali máu.

Trimethoprim phối hợp sulfamethoxazol (Co-trimoxazole): Tăng tỷ lệ tăng kali máu ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE và trimethoprim và phối hợp với sulfamethoxazol (Co-trimoxazole).

Các chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus): Có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng đồng thời với thuốc ức chế ACE. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn của ramipril gồm ho khan dai dẳng và phản ứng do hạ huyết áp. Phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm phù mạch, tăng kali máu, suy thận hoặc gan, viêm tụy, phản ứng da nghiêm trọng và giảm bạch cầu hạt / mất bạch cầu hạt.

Tần suất theo nhóm được định nghĩa theo quy ước sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/10000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và chưa rõ (không thể ước tính dựa trên các dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
<i>Rối loạn tim mạch</i>		Nhiễm độc cơ tim bao gồm đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, phù ngoại biên			
<i>Rối loạn máu và hệ thống bạch</i>		Tăng bạch cầu ưa eosin	Số lượng bạch cầu giảm (bao		Suy tủy xương, giảm toàn bộ huyết

<i>huyết</i>			gồm giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt), số lượng hồng cầu giảm, hemoglobin giảm, số lượng tiểu cầu giảm		cầu, thiếu máu tan máu
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Nhức đầu, chóng mặt	Chóng mặt, dị cảm, mất vị giác, loạn vị giác	Run, mất cân bằng		Thiếu máu cục bộ bao gồm đột quy do thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, các kỹ năng tâm thần vận động bị suy yếu, cảm giác nóng rát, chứng loạn khứu
<i>Rối loạn mắt</i>		Rối loạn thị giác bao gồm thị lực mờ	Viêm kết mạc		
<i>Rối loạn tai và tai trong</i>			Khiếm thính, ù tai		
<i>Rối loạn hô hấp, ngực</i>	Ho khan dai dẳng, viêm	Co thắt phế quản bao			

<i>và trung thất</i>	phế quản, viêm xoang, khó thở	gồm hen suyễn trầm trọng hơn, nghẹt mũi			
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	Viêm đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, khó chịu ở bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa	Viêm tụy (trường hợp tử vong đã được báo cáo rất đặc biệt với các chất ức chế ACE), men tụy tăng, phù mạch ruột nhỏ, đau bụng trên bao gồm viêm dạ dày, táo bón, khô miệng	Viêm lưỡi		Viêm miệng
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>		Suy thận bao gồm suy thận cấp, tăng lượng nước tiểu, suy giảm protein niệu đã có từ trước, tăng urê máu, tăng creatinin máu			
<i>Rối loạn da và tổ chức</i>	Phát ban đặc biệt ban sần	Phù mạch; rất đặc biệt,	Viêm da tróc vảy, mề đay,	Nhạy cảm ánh sáng	Hội chứng hoại tử da

dưới da		tắc nghẽn đường thở dẫn đến phù mạch có thể gây tử vong; ngứa, tăng tiết mồ hôi	bong móng		niêm độc, hội chứng Stevens- Johnson, hồng ban đa dạng, pemphigus, bệnh vẩy nến nặng hơn, viêm da dạng vẩy nến, dạng pemphigus, ban liken hoặc ban, rụng tóc
Rối loạn nội tiết					Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Co thắt cơ, đau cơ	Đau khớp			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu	Chán ăn, giảm sự thèm ăn			Giảm natri máu
Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp, huyết áp thể đứng giảm, ngất	Đỏ mắt	Hẹp mạch máu, giảm tưới máu, viêm mạch		Hiện tượng Raynaud
Rối loạn chung và liên quan	Đau ngực, mệt mỏi	Sốt	Suy nhược		

đến vị trí dùng					
Rối loạn hệ thống miễn dịch					Phản ứng phản vệ hoặc phản vệ, kháng thể kháng nhân tăng
Rối loạn gan mật		Các enzym gan và / hoặc bilirubin liên hợp tăng lên	Vàng da ứ mật, tổn thương tế bào gan		Suy gan cấp tính, viêm gan ứ mật hoặc viêm gan hủy tế bào (kết quả từ vong là rất đặc biệt).
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú		Mất khả năng giao hợp thoáng qua, giảm ham muốn tình dục			Vú to nam
Rối loạn tâm thần		Tâm trạng chán nản, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ bao gồm ngủ gà	Trạng thái lẫn		Mất tập trung

Đối tượng trẻ em

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

Nhịp tim nhanh, nghẹt mũi và viêm mũi, "thường gặp" ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$) ở trẻ em và "ít gặp" ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$) ở người lớn

Viêm kết mạc "thường gặp" ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$) ở trẻ em và "hiếm" ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/10000$) ở người lớn.

Chứng nổi mề đay và nổi mề đay "ít gặp" ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$) ở trẻ em và "hiếm" ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/10000$) ở người lớn.

Dữ liệu an toàn của ramipril ở bệnh nhi không khác biệt đáng kể so với dữ liệu an toàn ở người lớn.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng liên quan đến quá liều các thuốc ức chế ACE có thể bao gồm giãn mạch ngoại vi quá mức (hạ huyết áp, sốc), nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp xử trí bao gồm giải độc (rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ) và các biện pháp khôi phục ổn định huyết động, bao gồm, dùng thuốc chủ vận alpha 1 adrenergic hoặc angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril được loại bỏ kém khỏi tuần hoàn chung bằng cách thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Mã ATC: C09AA05

Cơ chế tác dụng:

Ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc ramipril, ức chế enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (angiotensin-converting enzyme; kininase II). Trong huyết tương và mô, enzym này xúc tác sự chuyển đổi angiotensin I thành chất gây co mạch hoạt động angiotensin II, cũng như sự phân hủy của chất gây giãn mạch bradykinin. Giảm sự hình thành angiotensin II và ức chế phân hủy bradykinin dẫn đến giãn mạch.

Vì angiotensin II cũng kích thích giải phóng aldosteron, ramiprilat gây giảm bài tiết aldosteron. Đáp ứng trung bình đối với đơn trị liệu bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin ở bệnh nhân tăng huyết áp người da đen (Afro-Caribbean) thấp hơn (thường là đối tượng tăng huyết áp renin thấp) so với bệnh nhân không phải người da đen.

Tác dụng dược lực học:

Đặc tính hạ huyết áp:

Sử dụng ramipril gây giảm rõ rệt sức cản động mạch ngoại vi. Nói chung, không có thay đổi lớn trong lưu lượng huyết tương thận và tốc độ lọc cầu thận. Sử dụng ramipril cho bệnh nhân tăng huyết áp dẫn đến giảm huyết áp ở tư thế nằm ngửa và huyết áp tư thế đứng mà không tăng nhịp tim.

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

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

Ngừng sử dụng ramipril đột ngột không tạo ra sự hồi phục nhanh chóng và quá mức của huyết áp.

Suy tim:

Ngoài liệu pháp thông thường với thuốc lợi tiểu và glycosid tim, ramipril đã được chứng minh là có hiệu quả ở những bệnh nhân thuộc nhóm chức năng II-IV của Hiệp hội Tim mạch New York. Thuốc có tác dụng đối với huyết động học tim (giảm áp lực làm đầy thất trái và phải, giảm tổng sức cản mạch ngoại biên, tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim). Nó cũng làm giảm kích hoạt thần kinh.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Phòng ngừa tim mạch / bảo vệ thận:

Một nghiên cứu đối chứng giả được phòng ngừa (nghiên cứu HOPE), đã được thực hiện trong đó ramipril được thêm vào liệu pháp chuẩn ở hơn 9.200 bệnh nhân. Bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (tiền sử bệnh mạch vành, đột quỵ hoặc bệnh mạch máu ngoại biên) hoặc đái tháo đường với ít nhất một yếu tố nguy cơ (ghi nhận microalbumin niệu, tăng huyết áp, tăng cholesterol toàn phần, tăng cao mật độ cholesterol lipoprotein hoặc hút thuốc lá) đã được đưa vào nghiên cứu.

Nghiên cứu cho thấy ramipril làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh nhồi máu cơ tim, tử vong do nguyên nhân tim mạch và đột quỵ, dùng đơn độc và kết hợp.

Nghiên cứu HOPE: Kết quả chính

Tất cả bệnh nhân	Ramipril	Placebo	Nguy cơ tương đối (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
	%	%		
	n=4,645	N=4,652		

Tiêu chí đánh giá chính	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Nhồi máu cơ tim	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Tử vong do nguyên nhân tim mạch	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Đột quỵ	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Điểm cuối thứ cấp				
Chết vì bất kỳ nguyên nhân nào	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Cần tái thông mạch	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Nhập viện vì suy tim	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Nghiên cứu MICRO-HOPE, một nghiên cứu được xác định trước từ HOPE, đã nghiên cứu hiệu quả của việc sử dụng ramipril 10 mg vào điều trị hiện tại so với giả dược ở 3.577 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên (không có giới hạn tuổi trên), với đa số bệnh đái tháo đường type 2 (và ít nhất là một yếu tố nguy cơ khác), huyết áp bình thường hoặc tăng.

Phân tích chính cho thấy 117 bệnh nhân (6,5%) sử dụng ramipril và 149 bệnh nhân (8,4%) dùng giả dược đã phát triển bệnh thận quá mức, tương ứng với RRR 24 %; 95 % CI [3-40], $p = 0.027$.

Nghiên cứu REIN, nghiên cứu đối chứng giả dược, nhóm song song mù đôi, ngẫu nhiên đa trung tâm nhằm đánh giá hiệu quả điều trị với ramipril về tốc độ suy giảm độ lọc cầu thận (GFR) ở 352 bệnh nhân huyết áp bình thường hoặc tăng huyết áp (18-70 tuổi) có protein niệu > 1g và <3 g / 24 giờ hoặc protein niệu nặng (3 g / 24 giờ) ở bệnh thận mạn không do đái tháo đường. Cả hai nhánh đã được phân tầng.

Phân tích chính của bệnh nhân nhóm protein niệu nặng (nhánh bị gián đoạn sớm do lợi ích trong nhóm ramipril) cho thấy tỷ lệ giảm GFR trung bình mỗi tháng ở nhóm ramipril thấp hơn so với giả dược; -0,54 (0,66) so với -0,88 (1,03) ml / phút / tháng, $p = 0,038$. Do đó, sự khác biệt giữa các nhóm là 0,34 [0,03-0,65] mỗi tháng và khoảng 4 ml/phút/năm; 23,1% bệnh nhân trong nhóm ramipril đạt đến điểm cuối thứ cấp kết hợp là tăng gấp đôi nồng độ creatinin huyết thanh và / hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (cần lọc máu hoặc ghép thận) so với 45,5% ở nhóm giả dược ($p = 0,02$).

Phòng ngừa thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp

Nghiên cứu AIRE bao gồm hơn 2.000 bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng thoáng qua / dai dẳng của suy tim sau khi được ghi nhận nhồi máu cơ tim. Việc điều trị bằng ramipril được bắt đầu từ 3 đến 10 ngày sau khi bị nhồi máu cơ tim cấp. Nghiên cứu cho thấy sau

thời gian theo dõi trung bình 15 tháng, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân điều trị bằng ramipril là 16,9% và ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược là 22,6%. Điều này có nghĩa là giảm tỷ lệ tử vong tuyệt đối 5,7% và giảm rủi ro tương đối 27% (95% CI [11-40%]).

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng lớn (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường típ 2 kèm theo bằng chứng tổn thương nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và bệnh thận đái tháo đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể đối với kết quả và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận và / hoặc tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, chấn thương thận cấp và / hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu đã được quan sát. Với đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào một liệu pháp chuẩn của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ kết quả bất lợi. Tử vong và đột quỵ tim mạch thường gặp ở nhóm aliskiren nhiều hơn so với nhóm giả dược và các tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) thường được báo cáo ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi với 244 bệnh nhân nhi bị tăng huyết áp (tăng huyết áp nguyên phát 73%), ở độ tuổi 6 - 16, bệnh nhân được dùng ramipril liều thấp, liều trung bình hoặc liều cao để đạt được nồng độ ramiprilat trong huyết tương tương ứng với liều người lớn khoảng 1,25 mg, 5 mg và 20 mg trên cơ sở trọng lượng cơ thể. Vào cuối 4 tuần, ramipril không hiệu quả ở điểm cuối là hạ huyết áp tâm thu nhưng hạ huyết áp tâm trương ở liều cao nhất. Cả ramipril liều trung bình và cao đều cho thấy giảm đáng kể cả huyết áp tâm thu và tâm trương ở trẻ em bị tăng huyết áp.

Tác dụng này không thấy trong nghiên cứu rút thuốc kéo dài 4 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi ở 218 bệnh nhân nhi từ 6 đến 16 tuổi (tăng huyết áp nguyên phát 75%), trong đó cả huyết

áp tâm trương và tâm thu đều cho thấy sự hồi phục kém nhưng không có ý nghĩa thống kê nền, ở cả ba mức liều thử nghiệm: liều thấp (0,625 mg - 2,5 mg), liều trung bình (2,5 mg - 10 mg) hoặc liều cao (5 mg - 20 mg) dựa trên trọng lượng. Ramipril không có đáp ứng liều tuyến tính ở đối tượng trẻ em được nghiên cứu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống ramipril được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa: nồng độ đỉnh của ramipril trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. 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 có hoạt tính ramiprilat sau khi uống 2,5 mg và 5 mg ramipril là 45%.

Nồng độ đỉnh của ramiprilat trong huyết tương, chất chuyển hóa có hoạt tính 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 bố

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

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Bài tiết các chất chuyển hóa chủ yếu qua thận.

Nồng độ ramiprilat trong huyết tương giảm theo nhiều giai đoạn. Do liên kết mạnh, bão hòa với ACE và phân ly chậm từ enzym, 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 thải của 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 enzym để liên kết ramiprilat.

Một liều đơn của ramipril thì không thể phát hiện ra ramipril và chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Tuy nhiên, tác dụng của nhiều liều không được biết đến.

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận và liên quan tỷ lệ với độ thanh thải creatinin. Điều này dẫn đến nồng độ trong huyết tương của ramiprilat tăng, giảm chậm hơn so với các đối tượng có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân có chức năng gan suy giảm, sự chuyển hóa ramipril thành ramiprilat bị trì hoãn, do giảm hoạt động của các este gan, và nồng độ ramipril 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 có chức năng gan bình thường.

Phụ nữ cho con bú

Một liều đơn 10 mg ramipril cho thấy không phát hiện ramipril và chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều

Trẻ em và thanh thiếu niên

Dược động học của ramipril đã được nghiên cứu ở 30 bệnh nhân trẻ em tăng huyết áp, tuổi từ 2-16 tuổi, cân nặng > 10 kg. Sau liều 0,05 đến 0,2 mg / kg, ramipril nhanh chóng và chuyển hóa rộng rãi thành ramiprilat. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat xảy ra trong vòng 2-3 giờ. Độ thanh thải ramiprilat tương quan chặt chẽ với log của trọng lượng cơ thể ($p < 0,01$) cũng như liều ($p < 0,001$).

Độ thanh thải và thể tích phân bố tăng theo tuổi cho mỗi nhóm liều.

Liều 0,05 mg / kg ở trẻ em đạt mức độ phơi nhiễm tương đương với liều ở người lớn được điều trị bằng ramipril 5mg. Liều 0,2 mg / kg ở trẻ em đạt mức độ phơi nhiễm cao hơn liều khuyến cáo tối đa 10 mg mỗi ngày ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

FLUPRIL 2,5 mg: Vi 10 viên, hộp 3 vi.

FLUPRIL 5 mg: Vi 10 viên, hộp 3 vi.

FLUPRIL 10 mg: Vi 10 viên, hộp 3 vi.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì kín để tránh ánh sáng

HẠN DÙNG:

FLUPRIL 2,5 mg: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

FLUPRIL 5 mg: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

FLUPRIL 10 mg: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: NSX

SẢN XUẤT BỞI:

S.C. ANTIBIOTICE S.A.

1 Valea Lupului Street, Zip Code 707410, Iasi- Rumani.