

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

IMIDAPRIL DWP 2,5 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Imidapril hydroclorid 2,5 mg

Thành phần tá dược: Dicalci phosphat dihydrat, lactose monohydrat, natri croscarmellose, tinh bột tiền gelatin hóa, behenoyl polyoxylglycerid

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp, tăng huyết áp nhu mô thận.

Điều trị bệnh thận đái tháo đường do đái tháo đường type 1.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Nên uống thuốc trước bữa ăn khoảng 15 phút và vào một thời điểm nhất định trong ngày.

Liều dùng:

Người lớn

Tăng huyết áp, tăng huyết áp nhu mô thận

Liều thường dùng cho người lớn là 5-10 mg x 1 lần/ngày. Có thể điều chỉnh liều tùy theo tuổi và triệu chứng của người bệnh. Ở bệnh nhân tăng huyết áp nặng, tăng huyết áp kèm bệnh thận hoặc tăng huyết áp nhu mô thận, nên bắt đầu với liều 2,5 mg x 1 lần/ngày.

Bệnh thận đái tháo đường do đái tháo đường type 1

Liều thường dùng cho người lớn là 5 mg x 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên bắt đầu với liều 2,5 mg x 1 lần/ngày.

Với người suy thận nặng mà độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc nồng độ creatinin trong huyết thanh > 3 mg/dl, cần thận trọng khi dùng thuốc này. Cần giảm nửa liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng [có nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc làm nặng thêm suy thận].

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Liều khởi đầu là 2,5 mg x 1 lần/ngày. Liều nên được hiệu chỉnh theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân. Liều tối đa khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày.

Suy gan

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg x 1 lần/ngày. Cần thận trọng khi sử dụng imidapril ở bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân đặc biệt dễ bị tụt huyết áp sau khi uống liều đầu tiên

Tụt huyết áp sau khi uống liều đầu tiên có thể xảy ra ở bệnh nhân có nguy cơ cao (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*). Trước khi điều trị, phải điều trị thiếu hụt nước, điện giải và ngừng tất cả các thuốc lợi tiểu đang dùng trong 2-3 ngày trước khi dùng imidapril. Nếu không thể được, nên bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg/ngày. Ở bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo suy tim, đã quan sát thấy tình trạng tụt huyết áp triệu chứng sau điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Ở các bệnh nhân này, nên dùng liều khởi đầu 2,5 mg và phải theo dõi chặt chẽ. Bệnh nhân có nguy cơ cao bị tụt huyết áp nên được theo dõi y tế, tốt nhất tại bệnh viện trong 6-8 giờ sau khi uống liều imidapril đầu tiên và mỗi khi tăng liều imidapril hoặc thuốc lợi tiểu dùng đồng thời. Liều khởi đầu là 2,5 mg. Các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực hoặc bệnh về mạch máu não cũng phải được theo dõi như vậy khi dùng imidapril. Các bệnh nhân này có tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não khi bị tụt huyết áp nặng.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của imidapril chưa được thiết lập.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với imidapril hoặc bất kỳ tá dược nào hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) khác.

Tiền sử phù mạch do dùng thuốc ức chế ACE.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*, *Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú*).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời imidapril với sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) (xem mục *Tương tác*, *Dược lực học*).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hạ huyết áp

Imidapril cũng như các thuốc ức chế ACE khác có thể gây tụt huyết áp nặng, đặc biệt sau liều đầu tiên. Hạ huyết áp rất hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Hạ huyết áp có khuynh hướng dễ xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân, tiêu chảy hoặc nôn mửa.

Hạ huyết áp được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân suy tim nặng có hoặc không kèm theo suy thận. Điều này có thể là do dùng thuốc lợi tiểu quá liều cao, hoặc bị hạ natri máu hoặc suy chức năng thận. Những bệnh nhân này nên được giám sát y tế rất chặt chẽ, tốt nhất là trong bệnh viện khi bắt đầu điều trị, sử dụng liều imidapril 2,5 mg và thận trọng khi hiệu chỉnh liều sau đó. Nếu có thể, nên ngừng thuốc lợi tiểu tạm thời. Hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch hay mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, do đó nên cân nhắc áp dụng những điều trên.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải để bệnh nhân nằm ngửa. Có thể cần bù dịch bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Cần hiệu chỉnh liều cẩn thận ngay cả khi tụt huyết áp sau khi uống liều imidapril đầu tiên được kiểm soát.

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

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, nên thận trọng khi dùng imidapril cho bệnh nhân hẹp van hai lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái.

Giảm bạch cầu trung tính/ Mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, kể cả imidapril. Hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng.

Nên dùng imidapril một cách rất thận trọng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, đang điều trị ức chế miễn dịch, đang dùng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có sự kết hợp của các yếu tố biến chứng này, đặc biệt ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân này bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng mà không đáp ứng với trị liệu kháng sinh tích cực.

Nếu dùng imidapril ở các bệnh nhân này, nên kiểm tra số lượng bạch cầu tổng và từng loại bạch cầu trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị bằng imidapril, và định kỳ sau đó. Trong quá trình điều trị, tất cả bệnh nhân cần được hướng dẫn để báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào (như đau họng, sốt), khi đó cần tiến hành xét nghiệm từng loại bạch cầu.

Cần ngừng imidapril và các thuốc dùng đồng thời (xem mục *Tương tác thuốc*) nếu phát hiện hoặc nghi ngờ có giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính dưới $1000/\text{mm}^3$).

Ở hầu hết bệnh nhân, số lượng bạch cầu trung tính nhanh chóng trở lại bình thường sau khi ngừng imidapril.

Suy thận

Những thay đổi trong chức năng thận có thể được dự đoán ở những người nhạy cảm do sự ức chế của hệ renin-angiotensin-aldosteron. Do đó, nên thận trọng khi dùng imidapril và các thuốc ức chế ACE khác ở bệnh nhân suy thận. Cần giảm liều imidapril cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30-80 ml/phút.

Do kinh nghiệm còn hạn chế, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút không nên dùng imidapril.

Theo dõi chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Suy thận liên quan đến các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm tàng, bao gồm cả hẹp động mạch thận. Một số bệnh nhân không có tiền sử bệnh thận có thể bị tăng nồng độ ure và creatinin máu khi dùng cùng thuốc lợi tiểu. Có thể cần giảm liều thuốc ức chế ACE và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu. Nên theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu điều trị.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Nguy cơ hạ huyết áp và suy thận tăng lên ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên, hay chỉ còn một thận mà bị hẹp động mạch sử dụng các thuốc ức chế ACE. Mất chức năng thận có thể xảy ra khi chỉ có thay đổi nhẹ trong nồng độ creatinin huyết thanh.

Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ, sử dụng liều thấp, chuẩn liều và theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân thẩm phân máu

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

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng imidapril ở bệnh nhân mới ghép thận.

Phù mạch

Phù mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận hiếm gặp ở bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế ACE, kể cả imidapril. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngừng dùng imidapril ngay lập tức và tiến hành điều trị và theo dõi thích hợp để đảm bảo rằng các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn trước khi bệnh nhân xuất viện. Trường hợp sưng phù chỉ khu trú ở mặt và môi, tình trạng này thường được giải quyết mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có lợi trong việc làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tử vong. Bệnh nhân phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường hô hấp, cần điều trị cấp cứu ngay, có thể bao gồm tiêm dưới da epinephrin 1:1000 (0,3-0,5 ml) và/hoặc duy trì thông thoáng đường hô hấp.

Thuốc ức chế ACE gây phù mạch ở người da đen với tỷ lệ cao hơn ở người có màu da khác. Những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không do sử dụng thuốc ức chế ACE có thể có nguy cơ cao bị phù mạch khi dùng thuốc ức chế ACE (xem mục *Chống chỉ định*).

Phù mạch ở ruột được báo cáo hiếm khi xảy ra ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Bệnh nhân ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE trong khi ly trích lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulphat có thể có phản ứng dạng phản vệ tương tự ở bệnh nhân thẩm phân máu với màng thẩm phân có tốc độ thẩm phân cao (xem ở trên). Nên dùng một thuốc điều trị tăng huyết áp từ nhóm khác ở những bệnh nhân này.

Phản ứng dạng phản vệ trong quá trình điều trị giải mẫn cảm

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (ví dụ nọc độc loài hyenzymoptera) đã có những phản ứng dạng phản vệ kéo dài đe dọa tính mạng. Cũng ở những bệnh nhân này, các phản ứng này đã không xảy ra khi tạm ngừng thuốc ức chế ACE nhưng đã xuất hiện lại khi vô tình sử dụng thuốc trở lại. Vì vậy, cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE trong quá trình điều trị giải mẫn cảm.

Suy gan

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

Ho

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng imidapril. Diễn hình là ho khan, dai dẳng và tự hết khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/ gây mê

Không có dữ liệu về việc sử dụng imidapril trong phẫu thuật hoặc gây mê. Tuy nhiên, imidapril giống như các thuốc ức chế ACE khác, có thể gây hạ huyết áp hoặc thậm chí sốc tuần hoàn ở bệnh nhân đại phẫu hoặc trong khi gây mê bằng các thuốc làm hạ huyết áp khác. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được nghĩ là do imidapril thì có thể điều chỉnh bằng cách bồi hoàn thể tích tuần hoàn.

Tăng kali máu

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

Protein niệu

Protein niệu hiếm khi được quan sát thấy với imidapril. Protein niệu có thể xảy ra đặc biệt là ở những bệnh nhân đang bị suy giảm chức năng thận hoặc sử dụng các chất ức chế ACE với liều tương đối cao.

Bệnh nhân đái tháo đường

Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc uống trị đái tháo đường hoặc insulin, nên kiểm soát chặt chẽ nồng độ glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Người cao tuổi

Một số người cao tuổi, đặc biệt là bệnh nhân rất cao tuổi, có thể đáp ứng với imidapril cao hơn so với người trẻ. Đối với bệnh nhân cao tuổi từ 65 tuổi trở lên, nên dùng liều khởi đầu hàng ngày là imidapril 2,5 mg. Đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị được khuyến cáo.

Trẻ em

Không nên dùng imidapril cho trẻ em cho đến khi độ an toàn và hiệu quả được thiết lập.

Chủng tộc

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

Tương tác thuốc

Không khuyến cáo kết hợp thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali và lithi với imidapril (xem mục *Tương tác thuốc*).

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

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Không khuyến cáo điều trị ức chế kép hệ RAAS bằng cách dùng phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. (xem mục *Tương tác thuốc, Dược lực học*).

Nếu liệu pháp điều trị bằng ức chế kép là hoàn toàn cần thiết, chỉ thực hiện dưới sự giám sát của chuyên gia và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải, huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có biến chứng trên thận do đái tháo đường.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu dùng thuốc ức chế ACE trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục dùng thuốc ức chế ACE là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác mà có dữ liệu an toàn cho phụ nữ có thai.

Khi phát hiện mang thai, ngừng ngay lập tức việc dùng thuốc ức chế ACE, và nên bắt đầu với liệu pháp thay thế, nếu thích hợp (xem mục *Chống chỉ định, Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Lactose

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*). Chống chỉ định dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng*).

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ có sự gia tăng nhỏ về nguy cơ. Trừ khi việc tiếp tục dùng thuốc ức chế ACE là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác mà có dữ liệu an toàn cho phụ nữ có thai. Khi phát hiện mang thai, ngừng ngay lập tức việc dùng thuốc ức chế ACE, và nên bắt đầu với liệu pháp thay thế, nếu thích hợp.

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

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

Trẻ nhũ nhi có mẹ dùng thuốc ức chế ACE phải được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng*).

Phụ nữ cho con bú

Do thông tin về việc sử dụng imidapril ở phụ nữ cho con bú còn rất hạn chế, không khuyến cáo sử dụng imidapril và nên lựa chọn các thuốc điều trị thay thế với độ an toàn cao hơn cho phụ nữ cho con bú, đặc biệt trong trường hợp trẻ mới sinh hoặc sinh non.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Imidapril có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali

Imidapril, giống như các thuốc ức chế ACE khác, làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu. Việc dùng thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton, triamteren hoặc amilorid), chất thay thế muối chứa kali hoặc chất bổ sung kali có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh (có thể gây tử vong), đặc biệt là ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm (tăng cường tác dụng tăng kali máu). Không được kết hợp thuốc ức chế ACE với các thuốc có khả năng làm tăng kali máu, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang có nồng độ kali huyết thanh thấp. Nếu cần thiết phải kết hợp do kali máu thấp, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali

Có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân trước đó có giảm muối/thể tích.

Trong tăng huyết áp động mạch, việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó có thể làm giảm muối/thể tích, phải ngừng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế ACE, trong trường hợp đó có thể được bắt đầu lại thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc thuốc ức chế ACE với liều thấp và tăng dần.

Cần theo dõi chức năng thận (nồng độ creatinin) trong vài tuần đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Lithi

Tăng nồng độ lithi trong huyết thanh và có thể gây độc tính (giảm bài tiết lithi qua thận).

Không khuyến cáo dùng imidapril chung với lithi, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp thì phải theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh (xem mục *Cảnh báo và thận trọng*).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Khi thuốc ức chế ACE được dùng đồng thời với thuốc kháng viêm không steroid (acid acetylsalicylic ở liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), có thể giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp.

Việc dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận có thể bao gồm suy thận cấp và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân

đã có chức năng thận yếu. Nên cẩn thận khi dùng phối hợp, đặc biệt ở người lớn tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp nước đầy đủ và được theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu trị liệu phối hợp và định kỳ sau đó.

Vàng

Phản ứng nitritoid (triệu chứng của sự giãn mạch, mà có thể rất trầm trọng, bao gồm: đỏ bừng, buồn nôn, chóng mặt và hạ huyết áp) sau khi sử dụng vàng dưới dạng tiêm (ví dụ: natri aurothiomalat) đã được ghi nhận thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp và thuốc giãn mạch

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của imidapril. Khi phối hợp với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc chất giãn mạch, tình trạng huyết áp hạ nhiều hơn có thể xảy ra.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) bằng liệu pháp phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất biến cố ngoại ý như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với khi dùng các thuốc RAAS đơn trị liệu (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng và Dược lực học*).

Thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các sulphonamid)

Thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insulin hoặc nhóm sulphonamid.

Rất hiếm gặp các cơn tụt glucose huyết (tăng dung nạp glucose có thể làm giảm nhu cầu insulin).

Acid acetylsalicylic, thuốc tan huyết khối, thuốc chặn beta

Imidapril có thể sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở mức liều làm tan huyết khối), thuốc tan huyết khối và thuốc chặn beta.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/thuốc chống loạn thần

Tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế.

Rifampicin

Rifampicin làm giảm nồng độ imidaprilat trong huyết tương, chất chuyển hóa có hoạt tính của imidapril. Do đó, tác dụng hạ huyết áp của imidapril có thể bị giảm.

Thuốc kháng acid

Có thể làm giảm sinh khả dụng của imidapril.

Thuốc kích thích giao cảm

Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân tăng huyết áp là 34% với imidapril và 36% với giả dược. Ho, chóng mặt, mệt mỏi/ngủ gà, khó tiêu và nôn xảy ra thường xuyên hơn trong nhóm imidapril.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất xảy ra như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể dự đoán từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	
Ít gặp	Viêm phế quản, nhiễm virus, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, thiếu máu
Rối loạn thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi/ngủ gà
Ít gặp	Rối loạn mạch máu não, ngứa, dị cảm
Rối loạn tim	
Ít gặp	Đánh trống ngực
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho
Ít gặp	Viêm mũi
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn
Ít gặp	Nôn, đau vùng thượng vị, khó tiêu
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Phát ban, ngứa
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
Ít gặp	Đau ngực, đau chân tay, phù (khớp, ngoại vi)
Các xét nghiệm	
Ít gặp	Tăng kali máu, tăng creatinin, tăng ure, tăng GPT/ALAT, tăng gamma-GT
Hiếm	Amylase máu tăng, GOT/ASAT tăng, giảm albumin, AP tăng, protein huyết thanh giảm, chức năng thận suy giảm

Các tác dụng không mong muốn sau đã được quan sát là có liên quan đến imidapril hoặc các thuốc ức chế ACE khác:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu đã được báo cáo là hiếm gặp ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE. Các trường hợp riêng lẻ của thiếu máu tan máu bẩm sinh liên quan đến G-6-PDH đã được báo cáo do dùng các thuốc ức chế ACE khác.

Rối loạn thần kinh

Chóng mặt, suy nhược mệt mỏi đã được báo cáo. Hiếm gặp trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm, bất lực, rối loạn thăng bằng, lú lẫn, ù tai, mờ mắt, đau đầu và rối loạn vị giác có thể xảy ra với thuốc ức chế ACE.

Rối loạn tim mạch

Hạ huyết áp nặng có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều ở một số nhóm nguy cơ nhất định. Các triệu chứng như chóng mặt, suy nhược, giảm thị lực, hiếm khi bị rối loạn ý thức (ngất) có thể xảy ra do hạ huyết áp. Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, cơn thiếu máu não thoáng qua và xuất huyết não đã được báo cáo với các thuốc ức chế ACE liên quan đến hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thuốc ức chế ACE đã được ghi nhận là gây ho ở một số lượng lớn bệnh nhân. Hiếm gặp khó thở, viêm xoang, viêm mũi, viêm lưỡi, viêm phế quản, co thắt phế quản và phù mạch liên quan đến đường hô hấp trên, rất hiếm gặp viêm phế nang dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin khi dùng thuốc ức chế ACE.

Rối loạn tiêu hóa

Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, đau bụng, táo bón, khô miệng, ứ mật, viêm gan, viêm tụy và tắc ruột có thể xảy ra khi dùng thuốc ức chế ACE.

Hiếm có trường hợp phù mạch ruột được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Triệu chứng đau bụng có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn.

Rối loạn gan mật

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE đã bị vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt.

Rối loạn da và mô dưới da

Đôi khi các phản ứng dị ứng và quá mẫn như phát ban, ngứa, ngoại ban và mày đay có thể xảy ra. Thuốc ức chế ACE có liên quan đến sự khởi phát của chứng phù mạch ở mặt và họng.

Các trường hợp hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, bong tróc giống vảy nến và rụng tóc đã được báo cáo khi dùng các thuốc ức chế ACE. Các triệu chứng ở da có thể đi kèm với sốt, đau cơ, đau khớp, tăng bạch cầu ái toan và/hoặc tăng ANA.

Rối loạn thận và tiết niệu

Suy thận có thể hiếm khi xảy ra hoặc nặng thêm. Suy thận cấp đã được báo cáo với các thuốc ức chế ACE khác.

Các xét nghiệm

Giảm hemoglobin, hematocrit, tiểu cầu và bạch cầu cũng như tăng enzym gan, bilirubin huyết và creatin phosphokinase (CPK) đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Tăng kali huyết có thể xảy ra do imidapril làm giảm tiết aldosteron. Có thể xảy ra tăng ure máu và creatinin huyết tương, đặc biệt trong trường hợp suy thận và có thể phục hồi khi ngừng thuốc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các phản ứng quá mẫn trên da (ban da, ngứa, ngoại ban, mày đay) thường mất đi khi ngừng thuốc hoặc giảm liều và/hoặc dùng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp nặng, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, tăng khối lượng tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể cần hiệu chỉnh liều thuốc khi xảy ra hạ huyết áp nặng sau liều đầu tiên.

Ho khan, giảm bạch cầu thường mất đi khi ngừng thuốc.

Nếu xảy ra phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có nguy cơ tử vong, cần ngừng dùng thuốc, tiêm dưới da adrenalin dung dịch 1:1000 ngay lập tức, sử dụng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu và/hoặc đảm bảo thông khí cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc và có biện pháp theo dõi hợp lý khi xảy ra vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt trong khi sử dụng thuốc.

Nếu xảy ra suy thận hoặc tăng ure và creatinin huyết thanh nhất thời khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, cần giảm liều imidapril và/hoặc ngừng dùng các thuốc lợi tiểu.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng của quá liều là hạ huyết áp nặng, sốc, sưng sờ, nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận.

Khi xảy ra quá liều cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, tốt nhất là trong phòng hồi sức tích cực. Thường xuyên kiểm tra nồng độ điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh. Các biện pháp điều trị phụ thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

Nếu mới uống quá liều, nên dùng các biện pháp để ngăn hấp thu và loại bỏ nhanh chóng như rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi xảy ra quá liều thuốc.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở tư thế chống sốc, bổ sung muối và bù dịch nhanh chóng. Cần xem xét điều trị bằng angiotensin II. Nhịp tim chậm hoặc phản xạ cường phế vị cần được điều trị bằng atropin. Có thể xem xét việc sử dụng máy trợ tim.

Thẩm tách máu có thể loại bỏ được imidapril và imidaprilat khỏi tuần hoàn, tuy nhiên cần tránh sử dụng màng có hệ số lọc cao.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Mã ATC: C09AA16

Cơ chế tác dụng

Tác dụng hạ huyết áp của imidapril trong điều trị tăng huyết áp chủ yếu là do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron trong huyết tương. Renin là enzym nội sinh do thận sản xuất, khi vào máu nó chuyển đổi angiotensinogen thành angiotensin I, là chất decapeptid có ít hoạt tính. Nhờ vai trò của enzym chuyển dạng angiotensin (ACE), là một peptidyl dipeptidase, angiotensin I chuyển thành angiotensin II. Angiotensin II là chất co mạch rất mạnh gây co động mạch và tăng huyết áp, cũng như kích thích vỏ thượng thận tiết

aldosteron. Sự ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, từ đó dẫn đến giảm tác dụng co mạch và giảm tiết aldosteron. Mặc dù sự giảm thứ hai này không đáng kể, nhưng đã có sự giảm nhẹ nồng độ kali huyết thanh kèm theo mất natri và mất dịch. Ngừng những đáp ứng tiêu cực của angiotensin-II đến sự tiết renin dẫn đến gia tăng tác dụng renin trong huyết tương.

Một chức năng khác của ACE là giáng hóa bradykinin, là một kinin peptid gây co mạch, thành các chất chuyển hóa không hoạt tính. Do đó, sự ức chế ACE dẫn đến tăng tác dụng của hệ kallikrein-kinin trong tuần hoàn và tại chỗ, từ đó góp phần làm giãn mạch ngoại biên thông qua hoạt hóa hệ prostaglandin. Cơ chế này có thể có liên quan đến tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE và là nguyên nhân gây ra một số phản ứng không mong muốn.

Tác dụng dược lực học

Imidapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi, đứng hoặc nằm ngửa với mức độ như nhau. Tác dụng hạ huyết áp được ghi nhận mạnh nhất sau 6-8 giờ dùng thuốc.

Ở một số bệnh nhân, cần vài tuần điều trị mới đạt được hiệu quả kiểm soát huyết áp tối ưu. Tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị kéo dài. Dừng thuốc đột ngột không làm tăng nhanh huyết áp.

Có sự gia tăng lưu lượng máu qua thận nhưng mức lọc cầu thận thường không thay đổi.

Hiệu quả an toàn và lâm sàng

Thuốc ức chế ACE có hiệu quả ngay cả ở bệnh nhân bị tăng huyết áp có renin thấp. Mặc dù tác dụng hạ huyết áp đã được tìm thấy ở các chủng tộc được nghiên cứu, bệnh nhân da đen bị tăng huyết áp (thường là tăng huyết áp có renin thấp) có đáp ứng trung bình thấp hơn với thuốc ức chế ACE đơn trị liệu so với bệnh nhân không da đen. Sự khác biệt này biến mất khi dùng thêm thuốc lợi tiểu.

Hai thử nghiệm lớn ngẫu nhiên có đối chứng (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) đã khảo sát việc dùng kết hợp thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng tổn thương các cơ quan. VA NEPHRON-D là nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng đáng kể trên hiệu quả và tỷ lệ tử vong trên thận và tim mạch, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Với tính chất dược lực học tương tự, những kết quả này cũng liên quan đến thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân thận do đái tháo đường.

ALITITUDE (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 bổ sung aliskiren vào liệu pháp thuốc ức chế ACE hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II chuẩn trên bệnh

nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã được kết thúc sớm vì tăng nguy cơ kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược. Biến cố bất lợi và biến cố nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp, rối loạn chức năng thận) được báo cáo nhiều hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, imidapril được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương giảm theo một pha với thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Sinh khả dụng khoảng 70%. Thức ăn giàu chất béo làm giảm đáng kể sự hấp thu imidapril.

Phân bố

Imidapril và chất chuyển hóa imidaprilat có hoạt tính đều liên kết với protein huyết tương ở mức độ trung bình, tương ứng khoảng 85% và 53%.

Chuyển hóa, thải trừ

Imidapril chủ yếu được thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính là imidaprilat. Nồng độ tối đa trong huyết tương của imidaprilat đạt được trong vòng 7 giờ. Nồng độ imidaprilat trong huyết tương giảm theo hai pha với thời gian bán thải ở pha đầu khoảng 7-9 giờ và thời gian bán thải ở pha cuối trên 24 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của imidaprilat khoảng 42%. Sau khi uống hợp chất phóng xạ, khoảng 40% liều thuốc được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 50% qua phân.

Tính tuyến tính

Sự hấp thu imidapril sau khi uống 1 liều duy nhất tuyến tính trong khoảng từ ít nhất 10 mg đến 240 mg imidapril dựa trên dữ liệu bài tiết trong huyết tương và nước tiểu.

Suy thận

Khi dùng liều lặp lại, nồng độ của imidaprilat đạt trạng thái ổn định khoảng 5 ngày sau liều imidapril đầu tiên. Nồng độ trong huyết tương và AUC của imidapril và imidaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. AUC của imidaprilat tăng gấp hai lần ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-80 ml/phút và tăng gấp gần 10 lần ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 10-29 ml/phút. Có rất ít kinh nghiệm dùng thuốc trong các mức độ suy thận. Không có kinh nghiệm với liều 20 mg trong suy thận.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan, AUC của imidapril và imidaprilat hơi cao hơn so với người khỏe mạnh, trong khi đó thời gian đạt được nồng độ đỉnh tương tự nhau ở 2 nhóm. Ở người suy gan, thời gian bán thải của imidaprilat (nhưng không phải của imidapril) kéo dài đáng kể trong khi thời gian bán thải của imidapril không tăng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR**

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ

Ngày 22 tháng 03 năm 2021

Giám đốc



GIÁM ĐỐC
Vũ Văn Biêt