

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PRECEN 7,5

Viên nén

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

- **Thành phần được chất:** Ramipril 7,5 mg
- **Thành phần tá dược:** Natri hydrocarbonat, HPMC 606, cellulose vi tinh thể, tinh bột biến tính, natri starch glycolat, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ, MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén

Viên nén hình caplet, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc hai vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên có thể được bẻ để chia liều.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp.
- Phòng ngừa bệnh tim mạch: Giảm tỉ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân
 - + Bệnh tim mạch có biểu hiện huyết khối xơ vữa (tiền sử bệnh mạch vành hoặc tổn thương não hoặc bệnh mạch máu ngoại biên).
 - + Đái tháo đường có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Điều trị bệnh thận:
 - + Biến chứng cầu thận sớm do đái tháo đường, được xác định bởi microalbumin niệu.
 - + Bệnh thận đái tháo đường có biểu hiện cầu thận được xác định bởi macroprotein niệu ở bệnh nhân có ít nhất 1 nguy cơ tim mạch.
 - + Bệnh thận có biểu hiện cầu thận không do đái tháo đường, được xác định bởi macroprotein niệu ≥ 3 g/ngày.
- Điều trị suy tim có triệu chứng.
- Phòng ngừa thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp: Giảm tỷ lệ tử vong trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng suy tim trong vòng > 48 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Bệnh nhân đang điều trị với thuốc lợi tiểu

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị với ramipril và khả năng cao hơn ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu. Thận trọng trên những bệnh nhân này do nguy cơ mất nước và/hoặc mất muối. Nếu có thể, nên tạm ngưng thuốc lợi tiểu 2 – 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với ramipril. Đối với bệnh nhân tăng huyết áp không thể ngưng thuốc lợi tiểu, nên khởi trị với ramipril ở liều 1,25 mg. Theo dõi chức năng thận và kali huyết của bệnh nhân. Liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa vào huyết áp mục tiêu.

Tăng huyết áp

- Cá thể hóa liều dùng dựa theo hồ sơ bệnh án và mức huyết áp. Ramipril có thể dùng đơn trị hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.
- Liều khởi đầu: Nên khởi trị với ramipril một cách từ từ. Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg/ngày. Đối với bệnh nhân có hoạt tính hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA) mạnh có thể bị hạ huyết áp quá mức ở liều đầu, khuyến cáo khởi trị ở liều 1,25 mg với sự giám sát y tế.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Có thể tăng liều lên gấp đôi sau 2 - 4 tuần để đạt huyết áp mục tiêu. Liều tối đa của ramipril là 10 mg/ngày và thường được uống 1 lần/ngày.

Phòng ngừa biến cố tim mạch

- Liều khởi đầu: 2,5 mg x 1 lần/ngày.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều dần dần tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nên tăng liều gấp đôi sau 1 – 2 tuần điều trị và sau 2 – 3 tuần nữa, tăng đến liều mục tiêu là 10 mg x 1 lần/ngày.
- Xem thêm về liều lượng dành cho bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu ở trên.

Điều trị bệnh thận

Bệnh nhân đái tháo đường có microalbumin niệu

- Liều khởi đầu: 1,25 mg x 1 lần/ngày.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều dần dần tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nên tăng gấp đôi liều dùng lên 2,5 mg sau 2 tuần và lên 5 mg sau 2 tuần tiếp theo.

Bệnh nhân đái tháo đường có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ tim mạch

- Liều khởi đầu: 2,5 mg x 1 lần/ngày.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều dần dần tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nên tăng gấp đôi liều dùng lên 5 mg sau 1 – 2 tuần và lên 10 mg sau 2 – 3 tuần nữa. Liều mục tiêu là 10 mg/ngày.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Bệnh nhân mắc bệnh thận không bị đái tháo đường có macroprotein niệu ≥ 3 g/ngày

- Liều khởi đầu: 1,25 mg x 1 lần/ngày.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều dần dần tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nên tăng gấp đôi liều dùng lên 2,5 mg sau 2 tuần và lên 5 mg sau 2 tuần nữa.

Suy tim có triệu chứng

- Liều khởi đầu ở bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu là 1,25 mg/ngày.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều gấp đôi sau mỗi 1 – 2 tuần đến khi đạt liều tối đa là 10 mg/ngày, nên chia làm 2 lần/ngày.

Phòng ngừa thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp kèm suy tim

- Liều khởi đầu: liều 2,5 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày được dùng cho bệnh nhân đã ổn định về mặt lâm sàng và huyết động sau 48 giờ nhồi máu cơ tim. Nếu không dung nạp, nên dùng liều 1,25 mg x 2 lần/ngày trong 2 ngày trước khi tăng lên 2,5 mg và 5 mg x 2 lần/ngày. Nếu không thể tăng lên 2,5 mg x 2 lần/ngày, nên ngưng điều trị.
- Xem thêm về liều lượng trên bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu ở trên.
- Điều chỉnh liều và liều duy trì: Tăng liều gấp đôi sau mỗi 1 – 3 ngày đến khi đạt liều mục tiêu 5 mg x 2 lần/ngày. Liều duy trì nên được uống 2 lần/ngày nếu có thể. Nếu không thể tăng liều lên 2,5 mg x 2 lần/ngày nên ngưng điều trị.
- Chưa đủ kinh nghiệm trong điều trị ở bệnh nhân suy tim nặng (NYHA IV) ngay sau nhồi máu cơ tim. Nếu quyết định điều trị, nên bắt đầu với liều 1,25 mg x 1 lần/ngày và đặc biệt thận trọng khi tăng liều.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Chính liều dựa trên độ thanh thải creatinine (CrCl)

- CrCl ≥ 60 ml/phút: Không cần chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg/ngày), liều tối đa hàng ngày là 10 mg.
- CrCl từ 30 – 60 ml/phút: Không cần chỉnh liều khởi đầu (2,5 mg/ngày), liều tối đa hàng ngày là 5 mg.
- CrCl từ 10 – 30 ml/phút: Liều khởi đầu 1,25 mg/ngày. Liều tối đa hàng ngày là 5 mg.
- Bệnh nhân tăng huyết áp được chạy thận nhân tạo: Ramipril bị thẩm tách nhẹ, liều khởi đầu 1,25 mg/ngày, liều tối đa hàng ngày là 5 mg, Nên dùng thuốc sau vài giờ chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân suy gan: Việc điều trị với ramipril cần được giám sát y tế chặt chẽ và liều tối đa hàng ngày là 2,5 mg.

Người cao tuổi: Khởi trị bằng liều thấp và tăng liều từ từ do nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cao hơn, đặc biệt ở bệnh nhân rất cao tuổi và sức khỏe yếu. Nên xem xét giảm liều ban đầu xuống còn 1,25 mg/ngày.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của ramipril trên trẻ em chưa được thiết lập. Dựa theo dữ liệu hiện có, chưa thể đưa ra khuyến cáo về liều lượng.

PRECEN 7,5 không phù hợp cho mức liều 1,25 mg, lựa chọn sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp với mức liều này.

Cách dùng

- Dùng đường uống.
- Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày.
- Có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.
- Thuốc phải được uống nguyên viên, không được nhai hoặc nghiền nát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất, các thuốc ức chế men chuyển khác hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Tiền sử phù mạch (di truyền hoặc vô căn hoặc do sử dụng thuốc ức chế men chuyển - ACEi, thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II - AIIRA).
- Liệu pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với bề mặt tích điện âm.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên ở người có một thận.
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Bệnh nhân bị hạ huyết áp hoặc huyết động không ổn định.
- Sử dụng đồng thời với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan: Điều trị bằng ramipril không được bắt đầu sớm hơn 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phụ nữ có thai: Không nên sử dụng ACEi (như ramipril) và AIIRA trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc điều trị là thật sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang điều trị bằng thuốc hạ áp khác an toàn trong thai kỳ. Nếu phát hiện có thai, nên ngưng điều trị ACEi/AIIRA ngay lập tức và điều trị thay thế nếu thích hợp.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ huyết áp

- *Bệnh nhân có hoạt tính hệ RAA mạnh:* Có nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và suy giảm chức năng thận do ức chế men chuyển, đặc biệt khi dùng ACEi lần đầu hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu hoặc khi tăng liều lần đầu.

Mọi sự kích thích hệ RAA nên được giám sát y tế, bao gồm theo dõi huyết áp ở:

- + Bệnh nhân tăng huyết áp nặng.
- + Bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- + Bệnh nhân tắc nghẽn đường vào hoặc đường ra của thất trái liên quan đến huyết động (ví dụ hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá).
- + Bệnh nhân có 2 thận, bị hẹp động mạch thận một bên.
- + Bệnh nhân đang hoặc có thể bị mất muối/nước (kể cả bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu).
- + Bệnh nhân xơ gan và/hoặc cổ trướng.
- + Bệnh nhân đang trải qua đại phẫu hoặc gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ áp.

Trước khi bắt đầu điều trị, nên giải quyết tình trạng mất nước, giảm thể tích máu hoặc mất muối trước (cần cân nhắc cẩn thận ở bệnh nhân suy tim do nguy cơ quá tải thể dịch).

- *Ức chế kép hệ RAA:* Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời ACEi, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó việc ức chế kép hệ RAA thông qua sử dụng phối hợp các thuốc này không được khuyến cáo. Nếu việc điều trị là thực sự cần thiết, cần có sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không sử dụng đồng thời ACEi và ARB cho bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.
- *Suy tim thoáng qua hoặc dai dẳng sau nhồi máu cơ tim cấp.*
- *Bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cơ tim hoặc thiếu máu não trong trường hợp hạ huyết áp cấp tính:* Giai đoạn điều trị ban đầu cần có sự giám sát y tế đặc biệt.
- *Người cao tuổi:* Xem phần “Liều dùng”.

Phẫu thuật: Tạm ngưng ACEi như ramipril một ngày trước khi phẫu thuật nếu có thể.

Theo dõi chức năng thận: Nên đánh giá chức năng thận trước và trong quá trình điều trị cũng như khi chỉnh liều, đặc biệt trong những tuần đầu điều trị. Cần theo dõi đặc biệt cẩn thận ở bệnh nhân suy thận nặng. Nguy cơ suy giảm chức năng thận, nhất là ở bệnh nhân suy tim sung huyết hoặc sau ghép thận.

Phù mạch: Đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng ACEi gồm cả ramipril. Chống chỉ định sử dụng đồng thời ACEi với sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan sớm hơn 36 giờ sau liều ramipril cuối cùng. Không được bắt đầu điều trị bằng ramipril sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng. Nguy cơ phù mạch (ví dụ phù lưỡi hoặc đường thở có hoặc không có suy hô hấp) có thể tăng lên ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc có khả năng gây phù mạch như thuốc ức chế mTOR (temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin hoặc thuốc ức chế neprilysin (NEP) (ví dụ racecadotril). Thận trọng khi phối hợp ramipril với những thuốc này.

Phù mạch đường ruột đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng ACEi bao gồm ramipril. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Nếu phù mạch xảy ra, phải ngưng ramipril. Nên tiến hành cấp cứu kịp thời. Bệnh nhân nên được theo dõi trong ít nhất 12 – 24 giờ và xuất viện sau khi triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Phản ứng dạng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm: Sự ức chế men chuyển làm tăng khả năng và mức độ của sốc phản vệ, phản ứng phản vệ đối với nọc độc côn trùng và các chất gây dị ứng khác. Nên cân nhắc tạm ngưng ramipril trước khi giải mẫn cảm.

Tăng kali máu: Được quan sát thấy ở một số bệnh nhân dùng ACEi bao gồm ramipril, do thuốc ức chế phóng thích aldosteron. Tác dụng này thường không đáng kể ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, điều này có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, người > 70 tuổi, bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát, bệnh nhân bị mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và/hoặc sử dụng đồng thời muối chứa kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, trimethoprim hoặc cotrimoxazol (còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazol) và đặc biệt là thuốc đối kháng aldosteron hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và thuốc ức chế thụ thể angiotensin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng ACEi, thường xuyên theo dõi kali huyết và chức năng thận. Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc trên là phù hợp, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Hạ natri máu: Hội chứng tiết hormon ADH không thích hợp (SIADH), sau đó là hạ natri máu đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân dùng ramipril. Nên theo dõi thường xuyên nồng độ natri máu ở người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ hạ natri huyết.

Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt: Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt cũng như giảm tiểu cầu, hiếm gặp hơn là thiếu máu và suy tủy xương đã được báo cáo. Nên theo dõi số lượng bạch cầu để phát hiện khả năng giảm bạch cầu. Nên theo dõi thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu điều trị và ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bệnh nhân mắc bệnh collagen đồng thời (lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì) và bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc khác có thể gây ra những thay đổi trên huyết học.

Chứng tộc: Bệnh nhân da đen có tỉ lệ phù mạch cao hơn với ACEi. Cũng như các ACEi khác, ramipril kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân khác, có thể do tỉ lệ tăng huyết áp với mức renin thấp cao hơn ở bệnh nhân da đen.

Ho: Đã được báo cáo với ACEi, đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và hết sau khi ngừng điều trị. Ho do ACEi nên được xem là một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

Tá dược: Viên nén PRECEN 7,5 chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) nên có thể xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Ramipril không được khuyến cáo trong ba tháng đầu thai kỳ và bị chống chỉ định trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ sinh quái thai sau khi tiếp xúc ACEi trong ba tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận. Tuy nhiên không loại trừ nguy cơ này. Trừ khi việc điều trị là thực sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang thuốc hạ áp khác được chứng minh là an toàn trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngưng ACEi ngay lập tức và tiến hành điều trị thay thế nếu thích hợp.

Phơi nhiễm ACEi/AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ đã được biết là gây nhiễm độc thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu tiếp xúc với ACEi từ ba tháng giữa thai kỳ nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng ACEi nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu.

Phụ nữ cho con bú

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng ramipril trong thời kỳ cho con bú do đó không khuyến cáo sử dụng thuốc trong thời kỳ này. Ưu tiên liệu pháp điều trị thay thế an toàn hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi đang nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

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

Một số tác dụng phụ (triệu chứng của hạ huyết áp như chóng mặt) có thể làm giảm khả năng tập trung và phân xạ của bệnh nhân, gây rủi ro trong các tình huống đòi hỏi khả năng này (như lái xe và vận hành máy móc). Điều này có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị hoặc khi thay đổi từ thuốc khác. Sau liều đầu tiên hoặc sau khi tăng liều, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong vài giờ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng ức chế kép hệ RAA bằng cách sử dụng đồng thời ACEi, ARB hoặc aliskiren có liên quan đến tăng tỉ lệ tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với đơn trị.

Phối hợp bị chống chỉ định

- Liệu pháp điều trị ngoài cơ thể dẫn đến sự tiếp xúc của máu với bề mặt tích điện âm như thẩm tách hoặc lọc máu với màng lọc high-flux (ví dụ màng polyacrylonitril) và quá trình loại LDL bằng dextran sulphat làm tăng nguy cơ phản ứng phản vệ nghiêm trọng. Nếu cần thiết điều trị, nên cân nhắc sử dụng màng lọc khác hoặc nhóm thuốc hạ huyết áp khác.
- *Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch:* Sử dụng đồng thời ACEi với sacubitril/valsartan bị chống chỉ định do tăng nguy cơ phù mạch.

Phối hợp cần thận trọng đặc biệt

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- *Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch:* Sử dụng đồng thời ACEi với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin làm tăng nguy cơ phù mạch.
- *Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali:* Mặc dù nồng độ kali huyết thường duy trì ở mức bình thường, nhưng tăng kali huyết vẫn có thể xảy ra ở một số bệnh nhân dùng ramipril. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (spironolacton, triamteren hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali có thể gây tăng đáng kể kali huyết. Cũng cần thận trọng khi phối hợp ramipril với các thuốc làm tăng kali huyết khác như trimethoprim và cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), do trimethoprim có tác dụng tương tự thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali amilorid. Không khuyến cáo dùng đồng thời ramipril với các thuốc trên. Nếu việc điều trị là cần thiết, cần thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.
- *Ciclosporin:* Tăng kali máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời ACEi và ciclosporin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh.
- *Heparin:* Tăng kali máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời ACEi và heparin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh.
- *Thuốc hạ huyết áp (như thuốc lợi tiểu) và những thuốc khác có thể gây giảm huyết áp (nitrat, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc gây mê, ngộ độc rượu cấp tính, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- *Thuốc vận mạch giống giao cảm và các chất khác (ví dụ isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin):* Giảm tác dụng hạ áp của ramipril, nên theo dõi huyết áp.
- *Allopurinol, thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid, procainamid, thuốc kìm tế bào và các chất khác có thể làm thay đổi số lượng tế bào máu:* Tăng khả năng xảy ra phản ứng huyết học.
- *Lithi:* ACEi làm giảm bài tiết và tăng độc tính của lithi. Theo dõi nồng độ lithi.
- *Thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm cả insulin:* Phản ứng hạ đường huyết có thể xảy ra. Khuyến cáo theo dõi nồng độ đường huyết.
- *Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và aspirin:* Giảm tác dụng hạ huyết áp của ramipril. Sử dụng đồng thời NSAID và ACEi làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận và tăng kali máu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của ramipril bao gồm ho khan, dai dẳng và phản ứng hạ huyết áp. Tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm phù mạch, tăng kali máu, suy thận, suy gan, viêm tụy, phản ứng da nghiêm trọng và giảm bạch cầu /mất bạch cầu hạt.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: 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 ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và không rõ tần suất.

Thường gặp:

- *Chuyển hóa và dinh dưỡng*: tăng kali huyết.
- *Hệ thần kinh*: đau đầu, choáng váng.
- *Mạch*: hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, ngất.
- *Hệ hô hấp*: ho khan, viêm phế quản, viêm xoang, khó thở.
- *Hệ tiêu hóa*: viêm dạ dày – ruột, rối loạn tiêu hóa, khó chịu ở bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- *Da và mô dưới da*: phát ban, đặc biệt là ban dát sần.
- *Cơ xương và mô liên kết*: chuột rút, đau cơ.
- *Rối loạn chung*: đau ngực, mệt mỏi.

Ít gặp

- *Máu và hệ bạch huyết*: tăng bạch cầu ái toan.
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng*: chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn.
- *Tâm thần*: tâm trạng chán nản, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ bao gồm buồn ngủ.
- *Hệ thần kinh*: chóng mặt, dị cảm, mất vị giác, rối loạn vị giác.
- *Mắt*: rối loạn thị giác bao gồm nhìn mờ.
- *Tim*: thiếu máu cục bộ cơ tim (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim), nhịp tim nhanh, loạn nhịp, đánh trống ngực, phù ngoại biên.
- *Mạch*: cơn đỏ bừng mặt.
- *Hệ hô hấp*: co thắt phế quản bao gồm làm trầm trọng hen suyễn, nghẹt mũi.
- *Hệ tiêu hóa*: viêm tụy (có thể gây tử vong), tăng men tụy, phù mạch ruột, đau bụng trên bao gồm cả đau dạ dày, táo bón, khô miệng.
- *Gan mật*: tăng men gan và/hoặc tăng bilirubin liên hợp.
- *Da và mô dưới da*: phù mạch, đặc biệt tắc nghẽn đường thở do phù mạch có thể gây tử vong, ngứa, tăng tiết mồ hôi.
- *Cơ xương và mô liên kết*: đau khớp.
- *Thận và tiết niệu*: suy thận bao gồm suy thận cấp, tiểu nhiều, làm trầm trọng thêm tình trạng protein niệu, tăng ure máu, tăng creatinine máu

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- *Hệ sinh sản*: liệt dương thoáng qua, giảm ham muốn tình dục.
- *Rối loạn chung*: sốt.

Hiếm gặp

- *Máu và hệ bạch huyết*: giảm bạch cầu (giảm bạch cầu hạt/mất bạch cầu trung tính), giảm hồng cầu, giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu.
- *Tâm thần*: lú lẫn.
- *Hệ thần kinh*: run, rối loạn thăng bằng, thiếu máu não (kể cả thiếu máu cục bộ).
- *Mắt*: viêm kết mạc.
- *Tai*: nghe kém, ù tai.
- *Mạch*: hẹp động mạch, giảm tưới máu, viêm mạch.
- *Hệ tiêu hóa*: viêm lưỡi.
- *Gan mật*: vàng da ứ mật, tổn thương tế bào gan.
- *Da và mô dưới da*: viêm da tróc vảy, mày đay, ly tách móng.
- *Rối loạn chung*: suy nhược.

Rất hiếm gặp

- *Da và mô dưới da*: nhạy cảm ánh sáng.

Không rõ tần suất

- *Máu và hệ bạch huyết*: suy tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu tán huyết.
- *Hệ miễn dịch*: sốc phản vệ, phản ứng phản vệ, tăng kháng thể kháng nhân.
- *Hệ nội tiết*: hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng*: giảm natri huyết.
- *Hệ thần kinh*: thiếu máu não cục bộ (đột quỵ thiếu máu cục bộ và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), suy giảm khả năng tâm thần vận động, cảm giác bỏng rát, rối loạn khứu giác.
- *Tâm thần*: rối loạn giảm chú ý.
- *Mạch*: hội chứng Raynaud.
- *Hệ tiêu hóa*: viêm miệng aphtous.
- *Gan mật*: suy gan cấp, viêm gan ứ mật hoặc tiêu tế bào (hiếm khi tử vong).
- *Da và mô dưới da*: hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, bóng nước pemphigus, trầm trọng bệnh vẩy nến, viêm da vẩy nến, rụng tóc, nội ban hoặc ngoại ban dạng pemphigoid hoặc lichenoid.
- *Hệ sinh sản*: nữ hóa tuyến vú.

Trẻ em

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Tính an toàn của ramipril được theo dõi trên 325 trẻ em và thanh thiếu niên từ 2-16 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, nhưng tần suất xảy ra các tác dụng phụ sau đây cao hơn ở trẻ em:

- Nhịp tim nhanh, nghẹt mũi và viêm mũi: Thường gặp ở trẻ em. Ít gặp ở người lớn.
- Viêm kết mạc: Thường gặp ở trẻ em. Ít gặp ở người lớn.
- Run và mào đay: Ít gặp ở trẻ em. Hiếm gặp ở người lớn.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Triệu chứng liên quan đến quá liều ACEi có thể bao gồm giãn mạch ngoại biên quá mức (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, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Cách xử trí quá liều bao gồm biện pháp giải độc cơ bản (rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ) và biện pháp để khôi phục ổn định huyết động như sử dụng chất chủ vận α 1-adrenergic hoặc angiotensin II (angiotensinamid). Không có thể loại bỏ ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril ra khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin; Thuốc ức chế ACE.

Mã ATC: C09AA05.

Cơ chế tác dụng

Ramiprilat, chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền chất ramipril, ức chế enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (men chuyển angiotensin - ACE). Trong huyết tương và mô, enzym này xúc tác quá trình chuyển đổi angiotensin I thành chất có hoạt tính co mạch, angiotensin II, cũng như phân hủy bradykinin, một chất có tác dụng giãn mạch. Giảm hình thành angiotensin II và ức chế phân hủy bradykinin dẫn đến giãn mạch. Vì angiotensin II cũng kích thích giải phóng aldosteron, nên ramiprilat gây giảm bài tiết aldosteron. Đáp ứng trung bình đối với đơn trị bằng ACEi ở bệnh nhân da đen tăng huyết áp (thường là bệnh nhân tăng huyết áp có mức renin thấp) thấp hơn so với bệnh nhân không phải da đen.

Tác dụng dược lực học

Hoạt tính chống tăng huyết áp

Ramipril làm giảm đáng kể sức cản động mạch ngoại biên. Nhìn chung, không có thay đổi lớn trong lưu lượng huyết tương qua thận và tốc độ lọc cầu thận. Sử dụng ramipril cho bệnh

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

nhân tăng huyết áp làm giảm huyết áp khi nằm và khi đứng nhưng không gây tăng nhịp tim bù trừ. Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp ở liều duy nhất khởi phát trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống, đạt tối đa sau 3 - 6 giờ và thường kéo dài trong 24 giờ. Hiệu quả hạ huyết áp tối đa khi tiếp tục điều trị với ramipril thường thấy rõ sau 3 - 4 tuần. Người ta đã chứng minh rằng tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị lâu dài trong 2 năm. Ngừng ramipril đột ngột không làm tăng huyết áp nhanh và quá mức.

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 suy tim NYHA II - IV. Thuốc có lợi cho huyết động học của tim (giảm áp lực đổ đầy thất trái và thất phải, giảm sức cản mạch máu ngoại biên toàn phần, tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim). Ramipril cũng làm giảm hoạt hóa hệ thần kinh nội tiết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, ramipril được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Thức ăn ảnh hưởng không đáng kể đến sự hấp thu của thuốc, độ hấp thu tối thiểu là 56%. 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 trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau 2 - 4 giờ. Nồng độ ramiprilat trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào khoảng ngày thứ 4 khi dùng với liều thông thường x 1 lần/ngày.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Ramipril được chuyển hóa gần như hoàn toàn thành ramiprilat, este diketopiperazine, acid diketopiperazine, và dạng liên hợp glucuronic của ramipril và ramiprilat.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua thận. Nồng độ ramiprilat trong huyết tương giảm theo nhiều pha. Vì liên kết bão hòa, mạnh và phân ly chậm với ACE nên ramiprilat có pha thải trừ cuối cùng kéo dài ở nồng độ rất thấp trong huyết tương. Thời gian bán thải có hiệu quả của ramiprilat là 13 - 17 giờ khi dùng lặp lại liều 5 - 10 mg x 1 lần/ngày và kéo dài hơn khi dùng liều thấp 1,25 - 2,5 mg x 1 lần/ngày. Sự khác biệt này liên quan đến khả năng bão hòa của enzyme liên kết với ramiprilat.

Dược động học ở đối tượng đặc biệt

Thời kỳ cho con bú

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Lượng ramipril và chất chuyển hóa của nó xuất hiện trong sữa mẹ ở mức không phát hiện được sau khi dùng liều duy nhất 10 mg. Tuy nhiên tác dụng của liều lặp lại chưa được biết đến.

Bệnh nhân suy thận

Sự bài tiết ramiprilat qua thận giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và độ thanh thải ramiprilat ở thận tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin, dẫn đến nồng độ ramiprilat trong huyết tương tăng cao và giảm chậm hơn so với người có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan, quá trình chuyển hóa ramipril thành ramiprilat bị chậm lại do giảm hoạt động của men gan, làm tăng nồng độ ramipril trong huyết tương. 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.

Trẻ em

Hồ sơ dược động học của ramipril được nghiên cứu trên 30 bệnh nhi tăng huyết áp, từ 2 - 16 tuổi, cân nặng ≥ 10 kg. Sau các liều từ 0,05 - 0,2 mg/kg, ramipril được chuyển hóa nhanh chóng thành ramiprilat. Nồng độ đỉnh của ramiprilat trong huyết tương đạt được trong vòng 2 - 3 giờ. Độ thanh thải ramiprilat tương quan cao với trọng lượng cơ thể ($p < 0,01$) và liều lượng ($p < 0,001$). Độ thanh thải và thể tích phân bố tăng theo độ tuổi đối với mỗi nhóm liều. Độ phơi nhiễm ở liều 0,05 mg/kg trên trẻ em tương đương với người lớn dùng liều 5 mg. Liều 0,2 mg/kg ở trẻ em có mức phơi nhiễm cao hơn liều khuyến cáo tối đa 10 mg/ngày ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

Hộp 05 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

BẢO QUẢN

Nơi khô, không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

30 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN MEDCEN

Lô F10, Đường số 6, KCN Hòa Bình, Nhị Thành, Thủ Thừa, Long An, Việt Nam.

Long An, ngày 26 tháng 08 năm 2024

Phó giám đốc



[Handwritten signature]
Nguyễn Thanh Nguyên