



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

RAMIBOSTON 1.25/RAMIBOSTON 2.5/  
 RAMIBOSTON 5.0/RAMIBOSTON 10

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

RAMIBOSTON 1.25

Mỗi viên RAMIBOSTON 1.25 có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ramipril.....1,25 mg

Thành phần tá dược: Natri hydrocarbonat, calci sulfat dihydrat, pregelatinized starch, glyceryl dibehenat.

RAMIBOSTON 2.5

Mỗi viên RAMIBOSTON 2.5 có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ramipril.....2,50 mg

Thành phần tá dược: Natri hydrocarbonat, calci sulfat dihydrat, pregelatinized starch, glyceryl dibehenat.

RAMIBOSTON 5

Mỗi viên RAMIBOSTON 5 có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ramipril.....5,00 mg

Thành phần tá dược: Natri hydrocarbonat, calci sulfat dihydrat, pregelatinized starch, glyceryl dibehenat.

RAMIBOSTON 10

Mỗi viên RAMIBOSTON 10 có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ramipril.....10,00 mg

Thành phần tá dược: Natri hydrocarbonat, calci sulfat dihydrat, pregelatinized starch, glyceryl dibehenat.

DẠNG BÀO CHẾ

RAMIBOSTON 1.25

Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

RAMIBOSTON 2.5



*Dạng bào chế:* Viên nén

*Mô tả sản phẩm:* Viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

### **RAMIBOSTON 5.0**

*Dạng bào chế:* Viên nén

*Mô tả sản phẩm:* Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt phẳng, một mặt trơn, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

### **RAMIBOSTON 10**

*Dạng bào chế:* Viên nén

*Mô tả sản phẩm:* Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt phẳng, một mặt trơn, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tăng huyết áp

Phòng ngừa bệnh tim mạch: Giảm tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân có biểu hiện bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (tiền sử bệnh mạch vành hoặc đột quỵ hoặc bệnh mạch máu ngoại biên) hoặc đái tháo đường có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Điều trị bệnh thận:

- + Bệnh thận đái tháo đường có giảm chức năng cầu thận 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 protein niệu đa lượng trên bệnh nhân có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).
- + Bệnh thận không do đái tháo đường được xác định bởi protein niệu đa lượng  $\geq 3$  g/ngày (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Điều trị suy tim có triệu chứng thực thể.

Dự phòng thứ phát sau cơn nhồi máu cơ tim cấp: Giảm tỉ lệ tử vong từ giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng của suy tim xuất hiện hơn 48 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim cấp tính.

## **CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

### **Liều dùng**

#### **Bệnh nhân đã điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu**

Hạ huyết áp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị với ramipril. Điều này thường xảy ra hơn trên những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó cần thận trọng vì trên những bệnh nhân này có thể giảm thể tích tuần hoàn và/hoặc thiếu hụt muối.

Nếu có thể, nên ngừng điều trị các thuốc lợi tiểu 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với ramipril (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp mà không ngưng điều trị với thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu điều trị với ramipril ở mức liều 1,25 mg. Cần theo dõi chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh. Điều chỉnh các liều tiếp theo dựa vào huyết áp mục tiêu.



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Liều khởi đầu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Liều điều chỉnh và liều duy trì                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tăng huyết áp</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Nên điều chỉnh mức liều theo từng bệnh nhân tăng huyết áp dựa vào tình trạng bệnh (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>) và khả năng kiểm soát huyết áp của từng người.</p> <p>Ramipril có thể được sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác (Xem phần <i>Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc, Tương tác thuốc, Đặc tính dược lực học</i>).</p> | <p>Bắt đầu sử dụng ramipril từ từ với liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg x 1 lần/ngày.</p> <p>Ở những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt hóa mạnh có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức sau liều khởi đầu. Liều khởi đầu được khuyến cáo trên những bệnh nhân này là 1,25 mg và bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc</i>).</p> | <p>Có thể tăng gấp đôi mức liều trong vòng từ 2 đến 4 tuần để dần đạt được mục tiêu huyết áp. Mức liều tối đa cho phép là 10 mg, thường uống 1 lần/ngày.</p>                                               |
| <b>Dự phòng bệnh tim mạch</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Khuyến cáo: 2,5 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Nên tăng dần liều tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.</p> <p>Sau 1 – 2 tuần: khuyến cáo tăng gấp đôi liều.</p> <p>Sau 2 – 3 tuần tiếp theo: tăng đến liều duy trì mục tiêu 10 mg x 1 lần/ngày</p> |
| <b>Điều trị bệnh về thận</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Trên những bệnh nhân đái tháo đường và có albumin niệu vi lượng</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Khuyến cáo: 1,25 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Tăng liều tiếp theo tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.</p> <p>Sau 2 tuần: 2,5 mg x 1 lần/ngày</p> <p>Sau 2 tuần tiếp theo: 5 mg x 1 lần/ngày</p>                                                 |
| <i>Trên những bệnh nhân đái tháo đường và có ít nhất 1 nguy cơ tim mạch</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Khuyến cáo: 2,5 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Tăng liều tiếp theo tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.</p> <p>Sau 1 – 2 tuần: 5 mg x 1 lần/ngày</p> <p>Sau 2 – 3 tuần tiếp theo: 10 mg x 1 lần/ngày</p>                                          |

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Mức liều mục tiêu hàng ngày là 10 mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Trên bệnh nhân bệnh thận không do đái tháo đường được xác định bởi protein niệu đã lượng <math>\geq 3</math> g/ngày</i> | Khuyến cáo: 1,25 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tăng liều tiếp theo tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.<br>Sau 2 tuần: 2,5 mg x 1 lần/ngày<br>Sau 2 tuần tiếp theo: 5 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Suy tim có triệu chứng thực thể</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                            | Ở những bệnh nhân đã ổn định với liệu pháp lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo là 1,25 mg x 1 lần/ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tăng liều gấp đôi mỗi 1 – 2 tuần cho đến liều tối đa là 10 mg<br>Nên chia thành 2 lần mỗi ngày                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dự phòng thứ phát sau cơn nhồi máu cơ tim cấp và suy tim</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                            | Sau 48 tiếng có cơn nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và huyết động mạch, liều khởi đầu là 2,5 mg x 2 lần/ngày trong vòng 3 ngày. Nếu không dung nạp với liều 2,5 mg, nên sử dụng liều 1,25 mg x 2 lần/ngày trong vòng 2 ngày trước khi tăng liều đến 2,5 mg và 5 mg x 2 lần/ngày. Nên ngừng điều trị nếu không thể tăng liều đến 2,5 mg x 2 lần/ngày.<br><i>Xem thêm ở phần liều dùng cho bệnh nhân đã điều trị thuốc lợi tiểu ở trên</i> | Sau đó, liều hàng ngày được tăng bằng cách gấp đôi liều mỗi 1 – 3 ngày cho đến khi đạt được liều duy trì mục tiêu là 5 mg x 2 lần/ngày.<br>Nên ngừng điều trị nếu không thể tăng liều đến 2,5 mg x 2 lần/ngày. Hiện chưa có đủ kinh nghiệm trong điều trị trên các bệnh nhân suy tim nặng (NYHA IV) ngay sau cơn nhồi máu cơ tim. Nếu quyết định điều trị trên những bệnh nhân này, khuyến cáo bắt đầu điều trị ở mức liều 1,25 mg x 1 lần/ngày và đặc biệt thận trọng khi tăng liều. |

#### Đối tượng đặc biệt

##### *Bệnh nhân suy thận*

Dựa trên độ thanh thải creatinin để lựa chọn mức liều hàng ngày (Xem phần *Đặc tính dược động học*):

+ Nếu  $Cl_{cr} \geq 60$  ml/phút: liều khởi đầu là 2,5 mg/ngày và không cần điều chỉnh liều. Liều tối đa là 10 mg/ngày.

+ Nếu  $60 \text{ ml/phút} \geq Cl_{cr} \geq 30$  ml/phút: Liều khởi đầu là 2,5 mg/ngày và không cần điều chỉnh liều. Liều tối đa là 5 mg/ngày.

+ Nếu  $30 \text{ ml/phút} \geq Cl_{cr} \geq 10$  ml/phút: Liều khởi đầu là 1,25 mg/ngày. Liều tối đa là 5 mg/ngày.

+ Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có thẩm tách máu, ramipril bị thẩm tách một ít. Liều khởi đầu là 1,25 mg/ngày, liều tối đa là 5 mg/ngày. Nên sử dụng ramipril sau thẩm tách máu vài giờ.

*Bệnh nhân suy gan (Xem phần *Đặc tính dược động học*)*



Ở những đối tượng này, chỉ bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ và mức liều tối đa là 2,5 mg/ngày.

#### *Người cao tuổi*

Nên bắt đầu với mức liều thấp hơn và các liều tiếp theo nên tăng từ từ vì nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn trên người cao tuổi cao hơn đặc biệt ở những người già và yếu. Nên cân nhắc giảm liều khởi đầu thành 1,25 mg ramipril.

#### *Trẻ em*

Độ an toàn và hiệu quả của ramipril trên trẻ em chưa được thiết lập.

#### **Cách dùng**

Nên uống thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày.

Có thể dùng thuốc trong hoặc xa bữa ăn, vì thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc.

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

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với ramipril hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc bất kỳ thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) nào.

Tiền sử phù mạch (do di truyền, vô căn hoặc phù mạch trước đó với các thuốc ức chế ACE hoặc các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II).

Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tương tác thuốc*).

Phương pháp điều trị tuần hoàn ngoài cơ thể làm cho máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm (Xem phần *Tương tác thuốc*).

Hẹp động mạch thận đáng kể ở 2 bên hoặc hẹp động mạch thận trên người chỉ có một thận chức năng.

Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

Không sử dụng ramipril trên bệnh nhân hạ huyết áp và có trạng thái huyết động không ổn định

Chống chỉ định sử dụng đồng thời ramipril và các thuốc chứa aliskiren trên những bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ( $GFR \leq 60$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) (Xem phần *Tương tác thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

##### **Đối tượng đặc biệt**

##### **Phụ nữ có thai**

Không nên bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế ACE như ramipril hoặc các thuốc chặn thụ thể angiotensin II (AIIIRA) trong thời gian mang thai. Trừ khi điều trị với thuốc ức chế ACE/ thuốc AIIIRA được xem là cần thiết, bệnh nhân có dự định mang thai nên thay đổi sang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp an toàn cho phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị các thuốc ức chế ACE/ thuốc AIIIRA ngay lập tức, và nếu cần nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

##### **Bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt về hạ huyết áp**

*Bệnh nhân có hệ thống renin-angiotensin-aldosteron hoạt hóa mạnh*

Bệnh nhân có hệ thống renin-angiotensin-aldosteron hoạt hóa mạnh có nguy cơ tụt huyết áp cấp tính và suy giảm chức năng thận vì thuốc ức chế ACE, đặc biệt khi một thuốc ức chế ACE hoặc một thuốc lợi tiểu đồng thời được sử dụng trong lần đầu tiên hoặc lần tăng liều đầu tiên.

Có thể dự đoán sự hoạt hóa đáng kể của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron và cần thiết giám sát y tế như theo dõi hạ huyết áp trên các bệnh nhân sau:

- + Bệnh nhân tăng huyết áp nặng
- + Bệnh nhân suy tim sung huyết mất bù.
- + Bệnh nhân có trở ngại làm giảm lưu lượng máu vào (có ý nghĩa huyết động) hoặc ra khỏi thất trái (hẹp động mạch chủ hoặc van 2 lá).
- + Bệnh nhân bị hẹp động mạch ở một bên thận.
- + Bệnh nhân đang hoặc có thể giảm thể tích tuần hoàn hoặc nồng độ muối (bao gồm người bệnh sử dụng thuốc lợi tiểu).
- + Bệnh nhân bị xơ gan và/hoặc cổ trướng.
- + Bệnh nhân tham gia đại phẫu hoặc trong suốt giai đoạn gây mê bằng các thuốc gây hạ huyết áp.

Nhìn chung, khuyến cáo điều chỉnh tình trạng mất nước, hạ kali máu hoặc thiếu muối trước khi bắt đầu điều trị với ramipril (ở những bệnh nhân suy tim, tuy nhiên các phương pháp điều chỉnh phải được cân nhắc kỹ lưỡng để phòng chống những nguy cơ quá tải thể tích tuần hoàn).

#### *Bệnh nhân có phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)*

Có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosterone thông qua phối hợp sử dụng thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (Xem phần *Tương tác thuốc và Đặc tính dược lực học*).

Nếu cần thiết phải điều trị bằng liệu pháp phong tỏa kép, điều này phải được thực hiện dưới sự giám sát y khoa đặc biệt và phải theo dõi thường xuyên, chặt chẽ chức năng thận, nồng độ các chất điện giải và huyết áp.

Không nên phối hợp sử dụng các thuốc ức chế ACE với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

#### *Bệnh nhân có suy tim thoáng qua hoặc kéo dài sau nhồi máu cơ tim*

Những bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cục bộ não hoặc tim trong trường hợp hạ huyết áp cấp tính. Giai đoạn bắt đầu điều trị phải được thực hiện dưới sự giám sát y khoa đặc biệt.

#### *Người cao tuổi*

Xem phần *Cách dùng, liều dùng*.

### **Giai đoạn phẫu thuật**

Nên ngưng điều trị với các thuốc ức chế ACE như ramipril 1 ngày trước khi làm phẫu thuật.

### **Theo dõi chức năng thận**

Nên đánh giá chức năng thận trước và trong quá trình điều trị và điều chỉnh liều đặc biệt là trong những tuần đầu của quá trình điều trị. Đặc biệt, phải theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân suy thận (Xem phần *Cách dùng, liều dùng*). Có một yếu tố nguy cơ làm suy giảm chức năng thận, đặc biệt là trên những bệnh nhân suy tim sung huyết hoặc sau khi ghép thận.

### **Phù mạch**



Đã có báo cáo về tình trạng phù mạch trên những bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế ACE kể cả ramipril (Xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Nguy cơ phù mạch (sưng phù đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không suy giảm khả năng hô hấp) có thể tăng ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc có khả năng gây phù mạch như các thuốc ức chế mTOR – đích tác động của rapamycin ở các loài động vật có vú (như temsirolimus, everolimus, sirolimus), vidagliptin hoặc các chất ức chế neprilysin (như racecadotril). Chống chỉ định phối hợp ramipril với sacubitril/valsartan vì tăng nguy cơ phù mạch (Xem phần *Chống chỉ định và Tương tác thuốc*).

Nếu xảy ra phù mạch, cần ngưng sử dụng ramipril và nhanh chóng điều trị khẩn cấp. Phải theo dõi bệnh nhân ít nhất 12 đến 24 tiếng và cho xuất viện sau khi điều trị triệt để các triệu chứng.

Đã có báo cáo phù mạch ở đường ruột ở những bệnh nhân được điều trị với các thuốc ức chế ACE, bao gồm ramipril (Xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Trên những bệnh nhân này xuất hiện triệu chứng đau bụng (có nôn hoặc buồn nôn hoặc không).

#### **Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm**

Sử dụng thuốc ức chế ACE làm tăng khả năng và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phản vệ, phản ứng giả phản vệ với nọc độc côn trùng và các tác nhân dị ứng khác. Cần nhắc ngưng điều trị tạm thời ramipril trước khi giải mẫn cảm.

#### **Theo dõi nồng độ điện giải: Tăng kali máu**

Tình trạng tăng kali máu xuất hiện trên một số bệnh nhân khi điều trị với các thuốc ức chế ACE, bao gồm ramipril. Những bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng thận, trên 70 tuổi, đái tháo đường không được kiểm soát hoặc những bệnh nhân sử dụng muối kali, các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và các hoạt chất làm tăng kali huyết tương khác, hoặc trong các tình trạng mất nước, tim mất bù cấp tính, nhiễm acid chuyển hóa. Nếu sử dụng đồng thời các tác nhân đề cập ở trên được xem là thích hợp, khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh thường xuyên (Xem phần *Tương tác thuốc*).

#### **Theo dõi nồng độ điện giải: Hạ natri máu**

Xuất hiện hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không thích hợp (SIADH) và tình trạng hạ natri máu sau đó trên một số bệnh nhân được điều trị với ramipril. Khuyến cáo theo dõi nồng độ natri huyết thanh thường xuyên ở người cao tuổi và ở những bệnh nhân khác có nguy cơ hạ natri máu.

#### **Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt**

Đã có báo cáo giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, cũng như giảm tiểu cầu, thiếu máu (hiếm gặp) và suy tủy xương khi điều trị với ramipril. Khuyến cáo theo dõi số lượng bạch cầu để có thể phát hiện tình trạng giảm bạch cầu. Cần theo dõi thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu điều trị và ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có bệnh mô liên kết đi kèm (như lupus ban đỏ hay xơ cứng bì) và ở những bệnh nhân được điều trị với các thuốc khác mà có thể làm thay đổi huyết học (Xem phần *Tương tác thuốc* và *Tác dụng không mong muốn*).

#### **Sự khác biệt về sắc tộc**

Tỉ lệ phù mạch do các thuốc ức chế ACE ở người da đen xảy ra nhiều hơn so với người thuộc các sắc tộc còn lại.

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril ít hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người thuộc các sắc tộc còn lại. Điều này có thể là do tỉ lệ renin ở người da đen thấp hơn người thuộc các sắc tộc còn lại.

#### **Ho**



Đã có báo cáo xuất hiện ho khi sử dụng các thuốc ức chế ACE. Con ho điển hình là ho khan, dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng điều trị. Ho do dùng thuốc ức chế ACE nên được xem xét như là một phần trong chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý gây ho.

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

### **Phụ nữ có thai**

Không khuyến cáo sử dụng ramipril trong ba tháng đầu của thai kỳ (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), chống chỉ định sử dụng ramipril trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (Xem phần *Chống chỉ định*).

Bằng chứng dịch tễ học vẫn chưa có kết luận liệu thuốc ức chế ACE có gây nguy cơ quái thai khi sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ hay không; tuy nhiên, không thể loại trừ sự tăng nhẹ các nguy cơ. Nên thay đổi bằng các thuốc chống tăng huyết áp an toàn cho phụ nữ có thai ở những bệnh nhân có dự định mang thai, trừ khi cần thiết phải sử dụng các thuốc ức chế ACE. Khi được chẩn đoán có thai, cần ngưng điều trị bằng các thuốc ức chế ACE ngay lập tức, và nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Phơi nhiễm với các thuốc ức chế ACE/ thuốc AIIRA trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây độc cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu nước ối, chậm phát triển sọ não) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu bệnh nhân phơi nhiễm với các thuốc ức chế ACE từ ba tháng giữa của thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và sọ não của trẻ. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng các thuốc ức chế ACE, nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu (Xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### **Phụ nữ cho con bú**

Do chưa có các thông tin đầy đủ về việc sử dụng ramipril trong thời gian cho con bú (xem phần *Đặc tính dược động học*) nên không khuyến cáo sử dụng ramipril và ưu tiên điều trị bằng liệu pháp thay thế đã được chứng minh là an toàn hơn trên phụ nữ cho con bú, đặc biệt là trong giai đoạn nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Một số các tác dụng có hại (ví dụ các triệu chứng của hạ huyết áp như hoa mắt) có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản xạ của bệnh nhân, từ đó tạo nên nguy cơ trong các trường hợp cần đến các khả năng này (như vận hành thiết bị hay máy móc).

Đặc biệt, tác dụng bất lợi này có thể xảy ra lúc bắt đầu điều trị, hoặc khi thay đổi từ các chế phẩm khác. Không nên lái xe hoặc vận hành máy móc trong vài giờ sau khi uống liều đầu tiên hoặc các lần tăng liều sau đó.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (thông qua sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren) cao hơn so với việc chỉ sử dụng một thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (Xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học*).

### **Các kết hợp chống chỉ định**

Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và sacubitril/valsartan vì làm tăng nguy cơ phù mạch (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Không dùng ramipril cùng lúc hoặc trong vòng 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Không dùng sacubitril/valsartan cùng lúc hoặc trong vòng 36 giờ sau liều cuối cùng của ramipril.



Phương pháp điều trị tuần hoàn ngoài cơ thể làm cho máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm như thấm phân máu hoặc siêu lọc máu với một số màng lọc thông lượng cao nhất định (ví dụ màng polyacrylonitril) và phương pháp tinh lọc lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat làm tăng các nguy cơ các phản ứng giả phản vệ nghiêm trọng (xem phần *Chống chỉ định*). Nếu cần thiết phải sử dụng phương pháp điều trị này, cần cân nhắc việc sử dụng một loại màng thấm tách khác hoặc một nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác.

#### **Thận trọng khi sử dụng**

*Các muối kali, heparin, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết tương (bao gồm chất đối kháng angiotensin II, trimethoprim và chế phẩm kết hợp trimethoprim với sulfamethoxazol, tacrolimus, ciclosporin):* Có thể làm tăng kali máu, do đó cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh.

*Các thuốc chống tăng huyết áp (như thuốc lợi tiểu) và các thuốc khác có khả năng hạ huyết áp (như các nitrat, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc gây mê, uống rượu cấp tính, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Có thể dự đoán các nguy cơ hạ huyết áp tiềm tàng (Xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

*Thuốc cường giao cảm vận mạch và các thuốc khác (như isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin) có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của ramipril:* Khuyến cáo theo dõi huyết áp của bệnh nhân.

*Allopurinol, các thuốc ức chế miễn dịch, corticosteroid, procainamid, các thuốc kìm tế bào và các thuốc khác có thể thay đổi số lượng tế bào máu:* Tăng khả năng của các phản ứng huyết học (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

*Muối lithium:* Các thuốc ACE có thể làm giảm sự bài tiết lithium, do đó, có thể tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Cần phải theo dõi nồng độ lithium.

*Các thuốc điều trị đái tháo đường bao gồm insulin:* Có thể xảy ra phản ứng hạ đường huyết. Khuyến cáo theo dõi nồng độ glucose máu.

*Thuốc kháng viêm không steroid và acid acetylsalicylic:* Được dự đoán có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của ramipril. Ngoài ra, sự phối hợp đồng thời của các thuốc ức chế ACE và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận và tăng kali máu.

*Chất ức chế mTOR hoặc DPP-IV:* Có thể tăng nguy cơ phù mạch trên những bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc như ức chế mTOR (như temsirolimus, everolimus, sirolimus) hoặc vildagliptin. Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc*).

*Các chất ức chế neprilysin (NEP):* Đã có báo cáo tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE và chất ức chế NEP như racecadotril (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

*Sacubitril/valsartan:* Chống chỉ định sử dụng đồng thời ACE với sacubitril/valsartan vì có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### **Tóm tắt về tính an toàn của thuốc**

Dữ liệu về tính an toàn của ramipril bao gồm ho khan dai dẳng và những phản ứng do hạ huyết áp; các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm phù mạch, tăng kali máu, suy giảm chức năng gan hoặc thận, viêm tụy, phản ứng nghiêm trọng trên da và giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

**Các phản ứng bất lợi được liệt kê trong bảng**

Các phản ứng bất lợi của thuốc được đánh giá dựa trên các tần suất: Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ), Thường gặp ( $1/10 > ADR \geq 1/100$ ), Ít gặp ( $1/100 > ADR \geq 1/1000$ ), Hiếm gặp ( $1/1000 > ADR \geq 1/10000$ ), Rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10000$ ), Chưa rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng

| Hệ cơ quan                        | Tần suất   | Tác dụng không mong muốn                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết     | Ít gặp     | Tăng bạch cầu ái toan                                                                                                                                      |
|                                   | Hiếm gặp   | Giảm số lượng bạch cầu (bao gồm giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt), giảm số lượng hồng cầu, giảm haemoglobin, giảm số lượng tiểu cầu          |
|                                   | Chưa rõ    | Suy tủy xương, giảm 3 dòng tế bào máu, thiếu máu tán huyết                                                                                                 |
| Rối loạn hệ miễn dịch             | Chưa rõ    | Phản ứng phản vệ, phản ứng giả phản vệ, tăng kháng thể kháng nhân                                                                                          |
| Rối loạn hệ nội tiết              | Chưa rõ    | Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không thích hợp (SIADH)                                                                                               |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | Thường gặp | Tăng kali máu                                                                                                                                              |
|                                   | Ít gặp     | Biếng ăn, giảm thèm ăn                                                                                                                                     |
|                                   | Chưa rõ    | Giảm natri máu                                                                                                                                             |
| Rối loạn tâm thần                 | Ít gặp     | Tâm trạng chán nản, lo âu, lo lắng, căng thẳng, rối loạn giấc ngủ bao gồm buồn ngủ                                                                         |
|                                   | Hiếm gặp   | Trạng thái lú lẫn                                                                                                                                          |
|                                   | Chưa rõ    | Rối loạn chú ý                                                                                                                                             |
| Rối loạn hệ thần kinh             | Thường gặp | Đau đầu, hoa mắt                                                                                                                                           |
|                                   | Ít gặp     | Chóng mặt, dị cảm, mất vị giác, rối loạn vị giác                                                                                                           |
|                                   | Hiếm gặp   | Run, rối loạn thăng bằng                                                                                                                                   |
|                                   | Chưa rõ    | Thiếu máu não bao gồm đột quy do thiếu máu não cục bộ, cơn thiếu máu não thoáng qua, giảm kĩ năng tâm thần vận động, cảm giác nóng rát, rối loạn khứu giác |
| Rối loạn mắt                      | Ít gặp     | Rối loạn thị giác bao gồm nhìn mờ                                                                                                                          |
|                                   | Hiếm gặp   | Viêm kết mạc                                                                                                                                               |



|                                          |              |                                                                                                                                |
|------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn tai và mê nhĩ                   | Hiếm gặp     | Giảm thính lực, ù tai                                                                                                          |
| Rối loạn tim                             | Ít gặp       | Thiếu máu cục bộ cơ tim bao gồm đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, phù ngoại biên |
| Rối loạn mạch máu                        | Thường gặp   | Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất                                                                                     |
|                                          | Ít gặp       | Đỏ bừng mặt                                                                                                                    |
|                                          | Hiếm gặp     | Hẹp mạch máu, giảm tưới máu, viêm mạch máu                                                                                     |
|                                          | Chưa rõ      | Hội chứng Raynaud                                                                                                              |
| Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực | Thường gặp   | Ho khan, viêm phế quản, viêm xoang, khó thở                                                                                    |
|                                          | Ít gặp       | Cơ thắt phế quản bao gồm hen phế quản trầm trọng hơn, sung huyết mũi                                                           |
| Rối loạn hệ tiêu hóa                     | Thường gặp   | Viêm đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, khó chịu ở bụng, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn                                    |
|                                          | Ít gặp       | Viêm tụy (hiếm khi tử vong), tăng enzym tụy, phù ruột non, đau bụng trên gồm viêm dạ dày, táo bón, khô miệng                   |
|                                          | Hiếm gặp     | Viêm lưỡi                                                                                                                      |
|                                          | Chưa rõ      | Loét áp tơ miệng                                                                                                               |
| Rối loạn hệ gan mật                      | Ít gặp       | Tăng enzym gan và/hoặc bilirubin liên hợp                                                                                      |
|                                          | Hiếm gặp     | Vàng da ứ mật, tổn thương tế bào gan                                                                                           |
|                                          | Chưa rõ      | Suy gan cấp tính, ứ mật hoặc viêm gan hoại tử (hiếm khi tử vong)                                                               |
| Rối loạn da và mô dưới da                | Thường gặp   | Phát ban đặc biệt là ban dạng dát sần                                                                                          |
|                                          | Ít gặp       | Phù mạch, tắc nghẽn đường thở do phù mạch có thể dẫn đến tử vong (rất đặc biệt), ngứa, tăng tiết mồ hôi                        |
|                                          | Hiếm gặp     | Viêm da tróc vảy, mày đay, long móng                                                                                           |
|                                          | Rất hiếm gặp | Phản ứng nhạy cảm ánh sáng                                                                                                     |
|                                          | Chưa rõ      | Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, pemphigus, bệnh vảy nến nặng thêm, viêm da           |

|                                      |            |                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |            | vảy nến, ngoại ban dạng bọt nước hoặc lichen, rụng tóc                                                                                |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết     | Thường gặp | Co cơ, đau cơ                                                                                                                         |
|                                      | Ít gặp     | Đau khớp                                                                                                                              |
| Rối loạn thận và hệ tiết niệu        | Ít gặp     | Suy thận bao gồm suy thận cấp, tăng lượng nước tiểu, tình trạng protein niệu sẵn có trở nên xấu hơn, tăng ure máu, tăng creatinin máu |
| Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú     | Ít gặp     | Rối loạn cương dương tạm thời, liệt dương, giảm ham muốn tình dục                                                                     |
|                                      | Chưa rõ    | Vú to ở nam giới                                                                                                                      |
| Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc | Thường gặp | Đau ngực, mệt mỏi                                                                                                                     |
|                                      | Ít gặp     | Sốt                                                                                                                                   |
|                                      | Hiếm gặp   | Suy nhược                                                                                                                             |

### Trẻ em

Ở 2 thử nghiệm lâm sàng, tính an toàn của ramipril được theo dõi trên 325 trẻ em và thanh thiếu niên có độ tuổi từ 2-16 tuổi. Mặc dù bản chất và mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi trên trẻ em tương tự ở người lớn nhưng các tần suất dưới đây ở trẻ em được cho là cao hơn ở người lớn:

|                                          | Trẻ em                                        | Người lớn                                       |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nhịp tim nhanh, sung huyết mũi, viêm mũi | Thường gặp ( $1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ ) | Ít gặp ( $1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$ )     |
| Viêm kết mạc                             | Thường gặp ( $1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ ) | Hiếm gặp ( $1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$ ) |
| Run và mày đay                           | Ít gặp ( $1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$ )   | Hiếm gặp ( $1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$ ) |

Dữ liệu an toàn tổng thể của ramipril ở trẻ em không khác nhau có ý nghĩa so với người lớn.

### Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng nghi ngờ có hại của thuốc sau khi được lưu hành là rất quan trọng, điều này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế cần phải báo cáo bất kỳ phản ứng nghi ngờ có hại nào qua hệ thống của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI &ADR Quốc gia).

### QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

#### Triệu chứng

Các triệu chứng liên quan đến quá liều các thuốc ức chế ACE có thể gồm giãn mạch ngoại biên quá mức (hạ huyết áp rõ rệt, shock), chậm nhịp tim, rối loạn điện giải và suy thận.



## **Xử trí**

Phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân và sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ. Các phương pháp được sử dụng là giải độc cơ bản (rửa dạ dày, uống các chất hấp phụ) và các biện pháp nhằm khôi phục sự ổn định huyết động (dùng thuốc chủ vận alpha 1 adrenergic hoặc angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat – chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril thải trừ kém khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Thuốc ức chế ACE

**Mã ATC:** C09AA05

### **Cơ chế tác dụng**

Ramiprilat – chất chuyển hóa có hoạt tính của ramipril, là chất ức chế enzym dipeptidylcarboxypeptidase (là men chuyển angiotensin, kinase II). Trong huyết tương và mô, enzym này xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành chất gây co mạch có hoạt tính angiotensin II, cũng như phân hủy chất giãn mạch có hoạt tính bradykinin. Giảm hình thành angiotensin II và ức chế sự phân hủy bradykinin dẫn đến giãn mạch.

Vì angiotensin II cũng kích thích giải phóng aldosteron nên ramiprilat làm giảm sự bài tiết aldosteron. Đáp ứng trung bình với thuốc ức chế ACE đơn trị liệu ở những bệnh nhân da đen tăng huyết áp (thường là những người tăng huyết áp có mức renin thấp) thấp hơn so với bệnh nhân thuộc các sắc tộc còn lại.

### **Tác dụng dược lực học**

#### *Đặc tính chống tăng huyết áp*

Sử dụng ramipril có thể làm giảm kháng lực mạch máu ngoại biên rõ rệt. Nhìn chung, không có những thay đổi lớn trên lưu lượng huyết tương qua thận và độ lọc cầu thận. Sử dụng ramipril ở những bệnh nhân tăng huyết áp có thể làm giảm huyết áp tư thế nằm lẫn đứng mà không làm tăng nhịp tim.

Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng chống tăng huyết áp khi sử dụng một liều duy nhất sẽ xảy ra sau khi uống thuốc 1 đến 2 giờ, đạt tác dụng đỉnh sau 3 – 6 giờ và thường kéo dài đến 24 giờ.

Tác dụng chống tăng huyết áp tối ưu thường thấy rõ sau 3 đến 4 tuần liên tục điều trị với ramipril. Hiệu quả chống tăng huyết áp được duy trì khi điều trị lâu dài trong khoảng 2 năm.

Ngừng sử dụng đột ngột ramipril không gây ra tăng huyết áp dội ngược quá mức và nhanh chóng.

#### *Suy tim*

Ngoài điều trị thông thường với thuốc lợi tiểu và các glycosid tim không bắt buộc, ramipril có hiệu quả trên những bệnh nhân suy tim mức độ II-IV theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York (NYHA). Thuốc cho những ảnh hưởng có lợi trên huyết động tim mạch (giảm áp lực làm đầy thất trái và phải, làm giảm tổng sức cản ngoại vi, tăng cung lượng tim và cải thiện chỉ số tim). Nó cũng làm giảm hoạt hóa thần kinh nội tiết.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**

Ramipril hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Dựa vào độ thu hồi ở đường niệu, mức độ hấp thu ramipril ít nhất là 56% và ảnh hưởng không đáng kể bởi sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của chất chuyển hóa có hoạt tính ramiprilat là 45% sau khi uống 2,5 mg và 5 mg ramipril.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat (chất chuyển hóa duy nhất của ramipril) đạt được sau khoảng 2 – 4 giờ uống thuốc. Nồng độ ramiprilat trong huyết tương đạt trạng thái ổn định vào ngày thứ tư sau khi uống mỗi ngày một lần với liều ramipril thông dụng.

### **Phân bố**

Ramipril và ramiprilat gắn kết với protein huyết tương lần lượt khoảng 73% và 56%.

### **Chuyển hóa**

Ramipril gần như chuyển hóa hoàn toàn thành ramiprilat, ester diketopiperazin, acid diketopiperazin và các chất liên hợp với glucuronic của ramipril, ramiprilat.

### **Thải trừ**

Các chất chuyển hóa của ramipril được thải trừ chủ yếu ở thận.

Nồng độ ramiprilat trong huyết tương giảm qua nhiều pha. Do liên kết mạnh, bão hòa với ACE và phân ly chậm từ enzym, giai đoạn thải trừ cuối của ramiprilat kéo dài ở nồng độ rất thấp trong huyết tương.

Thời gian bán thải hiệu dụng của ramiprilat sau khi uống nhiều liều ramipril mỗi ngày 1 lần là 13 – 17 giờ đối với liều 5 – 10 mg và dài hơn với liều ramipril thấp hơn 1,25 – 2,5 mg. Sự khác nhau này là do khả năng bão hòa của enzym gắn kết với ramiprilat.

*Bệnh nhân suy thận (xem phần Cách dùng, Liều dùng)*

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, khả năng thải trừ ramiprilat giảm và độ thanh thải ramiprilat của thận tỉ lệ với độ thanh thải creatinin. Điều này dẫn đến nồng độ ramiprilat huyết tương cao và giảm chậm hơn so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

*Bệnh nhân suy gan (xem phần Cách dùng, Liều dùng)*

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

*Giai đoạn cho con bú*

Khi uống liều duy nhất ramipril không phát hiện nồng độ ramipril và chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ. Tuy nhiên, chưa được biết rõ ảnh hưởng của thuốc khi uống nhiều liều ramipril.

### **Trẻ em**

Dữ liệu dược động học của ramipril được nghiên cứu trên 30 trẻ em tăng huyết áp, có độ tuổi từ 2 – 16 tuổi và cân nặng  $\geq 10$  kg. Sau khi uống ramipril liều 0,05 – 0,2mg/kg, ramipril chuyển hóa nhanh chóng và gần như hoàn toàn thành ramiprilat. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được trong vòng 2 – 3 giờ. Độ thanh thải ramiprilat có tương quan chặt chẽ với log của cân nặng ( $p < 0,01$ ) cũng như với liều ( $p < 0,001$ ). Độ thanh thải và thể tích phân bố của ramiprilat tăng khi độ tuổi của trẻ tăng ở mỗi nhóm liều. Ở trẻ em khi uống ramipril liều 0,05 mg/kg có thể tương đương với người lớn khi uống ramipril 5 mg. Ở trẻ em khi dùng ramipril liều 0,2 mg/kg có thể dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn mức liều khuyến cáo tối đa là 10 mg/ngày ở người lớn.



## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì Al/Al. Hộp 03 vỉ  $\times$  10 viên nén kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Vì Al/Al. Hộp 10 vỉ  $\times$  10 viên nén kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

## HẠN DÙNG

3 năm (kể từ ngày sản xuất)

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng

## ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

## TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.

Địa chỉ: Số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam (Tòa nhà sản xuất số 1).

Điện thoại: 02743 769 606

Fax: 02743 769 601

Email: [rd.boston@bostonpharma.com.vn](mailto:rd.boston@bostonpharma.com.vn).

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bình Dương, ngày 14. tháng 12. năm 2023

**TỔNG GIÁM ĐỐC**



**LUONG ĐĂNG KHOA**