

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/3/18

BIFRIL® 15

zofenopril calcium 15 mg

Each film-coated tablet contains: zofenopril calcium 15 mg

Indication, usage, contraindication and other information: Please see enclosed package insert

Read the package insert carefully before use

Keep out of the reach of children. Store below 30°C.

Mỗi viên nén bao phim chứa 15 mg zofenopril calcium

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ Hướng dẫn sử dụng

Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đặt xa tầm tay trẻ em. Bảo quản dưới 30°C

Applicant/Công ty đăng ký:

A. Menarini Singapore Pte. Ltd.

30 Pasir Panjang Road, #08-32 Mapletree Business City, Singapore 117440

Reg. No./SDK:

Importer/DNNK:

Batch No./Số lô SX:

Mfg date/NSX:

EXP date/HĐ:

BARCODE

BIFRIL® 15

zofenopril calcium 15 mg

BIFRIL® 15
zofenopril calcium 15 mg

MENARINI



Menarini International O.L.S.A. - Luxembourg

Box of 1 blister with 14 film-coated tablets each
Hộp 1 vỉ x 14 viên nén bao phim

BIFRIL® 15
zofenopril calcium 15 mg

Rx. Prescription only medicine
Thuốc bán theo đơn

Manufactured by/SX bởi:

A. MENARINI Manufacturing Logistics and Services Srl
Campo di Pile, L'Aquila, Italy

Batch Control Site/Kiểm nghiệm bởi:

DOMPE' S.p.A. Campo di Pile 67100 L'Aquila Italy

Made in Italy
Xuất xứ: Ý



 Pantone 032 C  Pantone 143 C
 Pantone 3005 C  Black

IPM No: 2013MEN-887-1

Product Name: BIFRIL 15mg x 14 tabs box

Country: VN

Version: 1

Date: 4 September 2013

WAS



BIFRIL[®] 15

zofenopril calcium 15 mg

Each film-coated tablet contains: zofenopril calcium 15 mg

Indication, usage, contraindication and other information: Please see enclosed package insert

Read the package insert carefully before use

Keep out of the reach of children. Store below 30°C.

Mỗi viên nén bao phim chứa 15 mg zofenopril calcium

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ Hướng dẫn sử dụng

Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đặt xa tầm tay trẻ em. Bảo quản dưới 30°C

Applicant/Công ty đăng ký:

A. Menarini Singapore Pte. Ltd.

30 Pasir Panjung Road, #08-32 Mapletree Business City, Singapore 117440

Reg. No./SDK:

Importer/DNNK:

Batch No./Số lô SX:

Mfg date/NSX:

EXP date/HĐ:

BARCODE

BIFRIL[®] 15

zofenopril calcium 15 mg

0001/13

BIFRIL[®] 15
zofenopril calcium 15 mg

MENARINI



Menarini International O.L.S.A. - Luxembourg

Box of 2 blisters with 14 film-coated tablets each
Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

BIFRIL[®] 15

zofenopril calcium 15 mg

Rx: Prescription only medicine
Thuốc bán theo đơn

Manufactured by/SX bởi:

A. MENARINI Manufacturing Logistics and Services Srl
Campo di Pile, L'Aquila, Italy

Batch Control Site/Kiểm nghiệm bởi:

DOMPE' S.p.A. Campo di Pile 67100 L'Aquila Italy

Made in Italy
Xuất xứ: Ý



2013MEN-861-1

 Pantone 032 C  Pantone 143 C
 Pantone 3005 C  Black

IPM No: 2013MEN-861-1

Product Name: BIFRIL 15mg x 28 tabs box

Country: VN

Version: 3

Date: 6 September 2013

WAS





Bifril

PHẦN 1: THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

Bifril 30mg Bifril 7.5mg Bifril 15mg

Viên bao phim zofenopril canxi

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để thuốc xa tầm với và tầm nhìn của trẻ em.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Hãy hỏi bác sĩ nếu bạn cần thêm thông tin. Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ nội dung của tờ thông tin này trước khi bắt đầu dùng thuốc, vì tất cả các thông tin đều rất quan trọng và cần thiết cho người sử dụng.

- Giữ tờ thông tin này. Bạn có thể cần đọc lại.
- Nếu bạn có bất kì câu hỏi nào khác, hãy liên lạc với bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.
- Thuốc này được kê cho bạn. Do đó không nên chuyển thuốc cho người khác. Điều này có thể làm hại họ, ngay cả khi họ có những triệu chứng tương tự với bạn.
- Nếu bạn có bất kì phản ứng không mong muốn nào, hãy nói với bác sĩ hoặc dược sĩ. Ngay cả khi các phản ứng không mong muốn này chưa từng được liệt kê trong tờ thông tin sản phẩm.

BIFRIL CHỨA NHỮNG THÀNH PHẦN NÀO?

Hoạt chất là zofenopril canxi 30mg, 7,5mg 15mg. **Các tá dược khác** gồm cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, natri croscarmellosio, magnesium stearat, colloidal anhydrous silica, hypromellose, titanium dioxid (E171), macrogol 400, và macrogol 6000 (xem Mục Bifril chứa lactose").

HÌNH DẠNG VIÊN BIFRIL VÀ THÀNH PHẦN ĐÓNG GÓI

Bifril 30 được sản xuất dạng viên bao phim màu trắng, hình bầu dục, đóng gói trong bao bì có 1 vỉ hoặc 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Bifril 7,5 được sản xuất dạng viên bao phim màu trắng, hình tròn, với hai mặt cong, đóng gói trong bao bì có 1 vỉ hoặc 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Bifril 15 được sản xuất dạng viên bao phim màu trắng, hình bầu dục, đóng gói trong bao bì có 1 vỉ hoặc 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

THUỐC BIFRIL LÀ GÌ VÀ ĐƯỢC SỬ DỤNG VỚI MỤC ĐÍCH GÌ

Bifril chứa zofenopril canxi, một thuốc thuộc nhóm điều trị tăng huyết áp có tên gọi nhóm ức chế men chuyển dạng angiotensin.

Bifril được dùng để điều trị trong các trường hợp sau đây:

- tăng huyết áp nhẹ đến vừa.
- đột quỵ tim (nhồi máu cơ tim cấp) trên các bệnh nhân có thể có hoặc không có dấu hiệu suy tim, và những bệnh nhân chưa được điều trị các phác đồ làm tiêu cục máu đông (hay còn gọi là phác đồ tiêu sợi huyết).

MAZ

UỐNG BIFRIL NHƯ THẾ NÀO

Luôn uống Bifril đúng như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu có điều gì không rõ, cần trao đổi lại với bác sĩ. Bifril có thể uống cùng bữa ăn hoặc uống khi đói. Tốt nhất là uống thuốc cùng với nước.

Điều trị tăng huyết áp

Liều khởi đầu thông thường của Bifril là 15mg, 1 lần/ngày. Bác sĩ sẽ chỉnh liều dần dần (thường sau mỗi 4 tuần) để tìm ra liều phù hợp nhất với bạn. Hiệu quả điều trị tăng huyết áp kéo dài thường đạt được với liều 30mg Bifril, 1 lần/ngày. Liều tối đa là 60mg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần.

Nếu bạn bị mất nước, mất muối hoặc đang sử dụng thuốc lợi tiểu, có thể cần bắt đầu điều trị bằng Bifril với liều 7,5mg.

Suy gan hoặc suy thận

Nếu bạn bị suy gan mức độ từ nhẹ đến trung bình hoặc suy thận mức độ từ trung bình đến nặng, bác sĩ sẽ bắt đầu điều trị cho bạn với liều bằng 1/2 liều thông thường của Bifril (15mg). Nếu bạn đang được thẩm tách, cần bắt đầu điều trị với liều bằng 1/4 liều thông thường (7,5mg).

Đột quỵ tim (nhồi máu cơ tim cấp)

Cần bắt đầu điều trị bằng Bifril trong vòng 24 giờ đầu sau khi khởi phát triệu chứng.

Bạn sẽ được uống Bifril 2 lần/ngày vào buổi sáng và buổi tối như sau:

- 7,5mg, 2 lần/ngày, vào ngày điều trị thứ 1 và thứ 2
- 15mg, 2 lần/ngày, vào ngày điều trị thứ 3 và thứ 4
- Từ ngày thứ 5 trở đi, cần tăng liều đến 30mg, 2 lần/ngày
- Bác sĩ có thể điều chỉnh liều dùng và liều dùng tối đa phụ thuộc vào mức huyết áp của bạn

Phác đồ có thể được sử dụng trong 6 tuần tiếp theo hoặc lâu hơn, nếu vẫn còn các triệu chứng của suy tim.

BẠN CẦN BIẾT NHỮNG GÌ TRƯỚC KHI SỬ DỤNG BIFRIL

Không được dùng Bifril nếu bạn:

- quá mẫn với bất kì thành phần nào của thuốc (xem Mục "*Thành phần của thuốc*")
- đã từng có phản ứng dị ứng với các thuốc ức chế men chuyển khác như captopril hoặc enalapril
- đã có tiền sử bị sưng và ngứa nặng ở vùng quanh mắt, mũi và họng (phù mạch thần kinh) liên quan đến thuốc ức chế men chuyển, hoặc nếu bạn đã bị phù mạch thần kinh do yếu tố di truyền (xuất hiện sưng tiến triển nhanh ở da, mô mềm, ống tiêu hóa và các cơ quan khác)
- suy gan nặng
- có tình trạng hẹp động mạch thận
- phụ nữ có thai trên 3 tháng (Tốt nhất là tránh sử dụng Bifril trong giai đoạn đầu mang thai – xem phần Phụ nữ có thai.)

MAZ

- phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi đã sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.
- bị tiểu đường hoặc suy thận và bạn đang được điều trị bằng thuốc hạ huyết áp có chứa aliskiren

NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CÓ THỂ GẶP PHẢI

Giống như tất cả các thuốc khác, Bifril có thể gây tác dụng không mong muốn, mặc dù không phải ai cũng gặp phải các tác dụng này.

Hầu hết tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc ức chế men chuyển đều có khả năng hồi phục và sẽ biến mất sau khi ngừng sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn phổ biến (cứ 10 người điều trị thì xuất hiện trên 1 người hoặc ít hơn):

- mệt mỏi
- buồn nôn và/hoặc nôn
- hoa mắt
- đau đầu
- ho.

Tác dụng không mong muốn ít phổ biến hơn (cứ 100 người điều trị thì xuất hiện trên 1 người hoặc ít hơn):

- mệt mỏi toàn thân
- co rút cơ
- ban đỏ trên da.

Tác dụng không mong muốn hiếm gặp (cứ 1000 người điều trị thì xuất hiện trên 1 người hoặc ít hơn):

- sưng và ngứa, diễn biến nhanh, đặc biệt là ở quanh mắt, miệng và họng, có thể gây khó thở.

Bên cạnh những tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi sử dụng Bifril, các tác dụng sau đây đã được ghi nhận với các **thuốc ức chế men chuyển**:

- Hạ huyết áp mạnh sau khi bắt đầu sử dụng hoặc khi tăng liều, với triệu chứng mệt mỏi, nhìn mờ, ngất
- Tăng nhịp tim hoặc rối loạn nhịp tim, đánh trống ngực, đau ngực (có thể đau thắt ngực hoặc đột quỵ tim)
- Mất tinh táo, chóng mặt đột ngột, giảm thị lực hoặc mệt mỏi có hoặc không kèm theo mất cảm giác ở một bên (đột quỵ hoặc cơn thiếu máu thoáng qua)
- Phù ngoại vi (ứ đọng nước ở các chi), giảm huyết áp tư thế đứng, đau ngực, đau cơ và/hoặc co thắt cơ

N/A

- Giảm chức năng thận, thay đổi số lượng nước tiểu hàng ngày, xuất hiện đạm trong nước tiểu (protein niệu), bất lực
- Đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng
- Phản ứng dị ứng như mẩn đỏ trên da, phát ban (mày đay), ngứa, bong da, bong nước trên da (hoại tử biểu bì nhiễm độc), làm nặng thêm tình trạng vảy nến (một bệnh lý da đặc trưng bằng các đốm hồng có vảy trên da), rụng tóc
- Tăng tiết mồ hôi và đỏ bừng mặt
- Thay đổi tâm trạng, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, thay đổi cảm giác trên da, thấy bông rớt, cảm giác kiến bò, đau nhói dây thần kinh (dị cảm), rối loạn thăng bằng, lú lẫn, ù tai, rối loạn vị giác, nhìn mờ
- Khó thở, hẹp đường thở ở phổi (co thắt phế quản), viêm xoang, ngạt mũi hoặc chảy nước mũi (viêm mũi), viêm lưỡi, viêm phế quản.
- Vàng da, viêm gan hoặc tụy, tắc ruột.
- Thay đổi xét nghiệm công thức máu, ví dụ như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu hoặc giảm tất cả các thành phần máu (giảm huyết cầu tố). **Liên hệ với bác sĩ nếu bạn thấy mình dễ bị thâm tím trên da hoặc có tình trạng sốt hoặc đau họng không rõ nguyên nhân.**
- Tăng nồng độ men gan (transaminases), bilirubin, ure và creatinin trong máu.
- Thiếu máu do vỡ hồng cầu (thiếu máu tan máu), triệu chứng này có thể xuất hiện nếu bạn bị thiếu hụt enzym G6PD (glucose-6-phosphat dehydrogenase).

Nếu bất kì tác dụng không mong muốn nào trở nên trầm trọng hơn, hoặc nếu bạn phát hiện ra triệu chứng nào chưa được liệt kê ở đây, hãy báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

DỪNG BIFRIL VÀ CÁC THUỐC KHÁC

Hãy trao đổi với bác sĩ nếu bạn đã hoặc đang uống một loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc có hoặc không kê đơn.

Đặc biệt, hãy trao đổi với bác sĩ nếu bạn đang dùng các thuốc:

- thuốc làm tăng nồng độ kali máu (thuốc lợi tiểu giữ kali, như spironolacton, triamteren, amilorid hoặc thuốc bổ sung kali), các loại thuốc bổ sung muối có chứa kali
- lithi (thường sử dụng để điều trị rối loạn tâm lý)
- thuốc gây mê
- thuốc an thần (như morphin)
- thuốc chống loạn thần (sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt hoặc các bệnh lý tương tự)
- thuốc chống trầm cảm 3 vòng, ví dụ amitriptylin và clomipramin
- các thuốc điều trị tăng huyết áp và các thuốc giãn mạch khác (bao gồm các thuốc chẹn beta, chẹn alpha và thuốc lợi tiểu, ví dụ như hydrochlorothiazid, furosemid, torasemid)

MAZ

- Bác sĩ có thể thay đổi liều thuốc cho bạn và/hoặc thận trọng nếu bạn đang dùng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem thêm phần “Không dùng Bifril” và phần “Cảnh báo và thận trọng”)
- nitroglycerin và các thuốc nitrat khác sử dụng cho đau thắt ngực
- thuốc kháng acid bao gồm cimetidin (sử dụng để điều trị loét dạ dày và ợ hơi)
- cyclosporin (sử dụng sau khi ghép tạng) và các thuốc ức chế miễn dịch khác (thuốc làm giảm mức độ miễn dịch của cơ thể)
- allopurinol (thuốc điều trị gút)
- insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống
- thuốc gây độc tế bào (sử dụng để điều trị ung thư hoặc các bệnh lý có liên quan đến hệ miễn dịch của cơ thể)
- corticosteroids (thuốc chống viêm tác dụng mạnh)
- procainamid (sử dụng để điều trị tình trạng rối loạn nhịp tim)
- thuốc chống viêm không steroid (viết tắt là NSAIDs, ví dụ như aspirin hoặc ibuprofen)
- thuốc tương tự hệ giao cảm (các thuốc tác động lên hệ thần kinh, bao gồm một số thuốc điều trị hen, sốt mùa hoặc các thuốc amin tăng nhịp tim như adrenalin)

Uống Bifril cùng với thức ăn, đồ uống và cồn

Có thể uống Bifril trong bữa ăn hay khi đói, nhưng tốt nhất là phải uống cùng với nước. Rượu làm tăng tác dụng hạ huyết áp của Bifril, do đó cần xin lời khuyên của bác sĩ về việc uống rượu trong quá trình sử dụng thuốc.

NẾU BẠN QUÊN UỐNG BIFRIL

Nếu bạn quên một liều, uống lại ngay khi bạn nhớ ra. Tuy nhiên, nếu bạn đã quên khá lâu (khoảng vài giờ) và đã gần đến lúc uống liều tiếp theo thì hãy bỏ qua liều đã quên, uống liều tiếp theo vào đúng thời điểm đã quy định. Không được uống gấp đôi liều để bù cho viên thuốc đã quên.

Nếu bạn muốn ngừng sử dụng Bifril

Luôn luôn tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi ngừng sử dụng Bifril, kể cả trường hợp bạn dùng thuốc để điều trị tăng huyết áp hay sau một cơn đột quỵ tim.

Nếu bạn có thêm bất cứ câu hỏi gì về sản phẩm này, hãy tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

NẾU BẠN UỐNG QUÁ NHIỀU BIFRIL

Nếu bạn vô tình uống quá nhiều thuốc, hãy liên hệ ngay lập tức với bác sĩ hoặc khoa cấp cứu gần nhất (nếu có thể thì mang theo những viên thuốc còn lại, vỏ hộp hoặc tờ hướng dẫn sử dụng).

Triệu chứng và dấu hiệu quá liều thường gặp nhất là hạ huyết áp, có thể ngất, nhịp tim chậm, thay đổi nồng độ điện giải trong máu và suy thận.

MAS

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

Hãy trao đổi với bác sĩ trước khi dùng Bifril nếu bạn:

- bị **tăng huyết áp** nhưng đồng thời có bệnh lý về **gan hoặc thận**
- có tình trạng tăng huyết áp do bệnh lý thận hoặc hẹp động mạch thận (tăng huyết áp mạch thận)
- vừa trải qua **ghép thận**
- đang thực hiện **thẩm tách**
- đang lọc máu để loại **LDL** (đây là kĩ thuật tương tự như lọc thận nhằm loại bỏ các cholesterol có hại ra khỏi máu)
- có nồng độ hormon **aldosteron tăng cao bất thường** trong máu (hội chứng cường aldosteron nguyên phát)
- có tình trạng **hẹp van tim** (hẹp động mạch chủ) hoặc **dày vách tim** (phì đại cơ tim)
- hiện đang mắc hoặc đã từng mắc bệnh **vẩy nến** (bệnh lý ngoài da đặc trưng bởi các đốm vảy màu hồng)
- đang thực hiện phác đồ **giải mẫn cảm** ("tiêm chất gây dị ứng") với nọc côn trùng.
- đang dùng các thuốc sau đây để điều trị tăng huyết áp:
 - thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ví dụ valsartan, telmisartan, irbesartan, vv...), đặc biệt nếu bạn đang có vấn đề về thận liên quan đến bệnh tiểu đường.
 - Aliskiren

Bác sĩ có thể thường xuyên kiểm tra cho bạn chức năng thận, huyết áp, nồng độ chất điện giải (ví dụ: kali)

Xem thêm mục “Không dùng Bifril”

Khi sử dụng Bifril, **huyết áp của bạn có thể xuống rất thấp**, đặc biệt là sau liều đầu tiên (điều này thường gặp hơn nếu bạn đã từng uống thuốc lợi tiểu, bị mất nước hoặc thực hiện chế độ ăn giảm muối). Nếu thấy xuất hiện tình trạng này, hãy thông báo **ngay lập tức** cho bác sĩ của bạn và nằm nghỉ ngơi.

Nếu bạn phải trải qua **phẫu thuật**, hãy nói với **bác sĩ gây mê** là bạn đang sử dụng Bifril trước khi được gây mê. Thông tin này sẽ giúp bác sĩ kiểm soát huyết áp và nhịp tim của bạn trong suốt quá trình phẫu thuật.

Thêm vào đó, nếu bạn có cơn chấn động tim (nhồi máu cơ tim cấp) và bạn:

- có huyết áp thấp (< 100mmHg) hoặc trong tình trạng sốc giảm thể tích tuần hoàn (là kết quả của bệnh lý tim)– không khuyến cáo sử dụng thuốc.
- trên 75 tuổi, Bifril cần được sử dụng thận trọng.

MA2

Bạn cần trao đổi với bác sĩ nếu bạn đang (hoặc nghĩ là có thể) mang thai. Bifril không được khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn đầu của thai kì và không được sử dụng ở giai đoạn sau 3 tháng đầu mang thai, do thuốc có thể gây tác động xấu đến em bé (xem phần Phụ nữ có thai).

Trẻ em và thanh thiếu niên

Bifril không được khuyến cáo sử dụng trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì không an toàn.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai:

Nếu bạn có thai (hoặc có thể có thai), hãy trao đổi với bác sĩ để xin lời khuyên trước khi sử dụng thuốc này. Thông thường, các bác sĩ sẽ khuyên bạn ngừng sử dụng Bifril trước khi bạn có thai hoặc ngừng càng sớm càng tốt sau khi bạn biết mình có thai, bạn có thể phải chuyển sang một thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Bifril không được khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn đầu mang thai, và chống chỉ định sau 3 tháng mang thai, do thuốc có thể gây hại cho em bé của bạn nếu sử dụng sau tháng thứ 3 của thai kì.

Phụ nữ đang cho con bú

Nếu bạn đang cho con bú hoặc bắt đầu cho con bú, hãy trao đổi với bác sĩ để xin lời khuyên trước khi dùng thuốc. Bifril không được khuyến cáo sử dụng cho bà mẹ đang cho con bú, bác sĩ có thể chọn một thuốc khác cho bạn, đặc biệt khi con của bạn mới sinh hoặc sinh non.

Khả năng vận hành máy móc tàu xe

Thuốc này có thể gây chóng mặt hoặc mệt mỏi. Nếu bạn thấy dấu hiệu này, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

Bifril có chứa lactose

Sản phẩm này chứa **lactose** - nếu bạn biết rằng mình có vấn đề về dung nạp một số dạng đường, hãy trao đổi với bác sĩ trước khi sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN BIFRIL NHƯ THẾ NÀO

Giữ thuốc xa tầm với và tầm nhìn của trẻ

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

Không được dùng Bifril sau ngày hết hạn (EXP). Ngày hết hạn được ghi trên vỏ hộp và vỉ thuốc.

Không được vứt bỏ thuốc theo đường rác thải hoặc nước thải sinh hoạt gia đình. Hãy hỏi dược sĩ cách hủy bỏ thuốc không dùng đến. Điều này giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Nhà sản xuất:

A. MENARINI Manufacturing Logistics and Services Srl

Campo di Pile, L'Aquila, Italy.

MAR

Cơ sở kiểm soát lô:

DOMPE' S.p.A. Campo di Pile 67100 L'Aquila Italy.

Tờ thông tin này được phê duyệt lần cuối cùng vào tháng 5 năm 2016

MAZ

PHẦN 2: THÔNG TIN CHO CÁN BỘ Y TẾ

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: thuốc ức chế men chuyển, mã ATC: C09AA15.

Hiệu quả điều trị của Bifril trên bệnh nhân tăng huyết áp và nhồi máu cơ tim cấp có thể là kết quả chính của việc ức chế hệ thống renin-angiotensin aldosteron trong huyết tương. Tác động ức chế men chuyển dạng angiotensin (Ki 0.4 nM trên phổi thô khi sử dụng muối arginin của zofenoprilat) làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương, làm giảm hoạt tính co mạch và giảm tiết aldosteron. Mặc dù mức giảm aldosteron thấp, vẫn có thể xuất hiện tình trạng tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh, kèm theo mất dịch và natri. Khi dùng phản hồi âm tính của angiotensin II lên quá trình tiết renin làm tăng hoạt tính renin huyết tương. Hoạt tính của men chuyển dạng angiotensin trong huyết tương giảm với tỉ lệ lần lượt là 53,4% và 74,4% vào 24 giờ sau khi sử dụng liều đơn 30 mg và 60 mg zofenopril canxi.

Sự ức chế men chuyển dạng angiotensin làm tăng hoạt tính của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và trong tuần hoàn, làm giãn mạch ngoại vi thông qua quá trình hoạt hóa hệ prostaglandin. Cơ chế này cũng có thể liên quan đến tác dụng hạ huyết áp của zofenopril canxi và có thể là nguyên nhân của một số phản ứng bất lợi.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, sử dụng thuốc Bifril làm giảm cả huyết áp tư thế nằm và tư thế đứng với cùng một mức độ, mà không có hiện tượng tăng nhịp tim bù trừ. Mức kháng trung bình của thành mạch máu có xu hướng giảm sau khi sử dụng Bifril.

Trên một số bệnh nhân, cần điều trị một vài tuần để đạt mức hạ huyết áp tối ưu. Hiệu quả điều trị tăng huyết áp được duy trì trong suốt quá trình điều trị dài ngày.

Việc ngừng thuốc đột ngột không có mối tương quan với sự tăng huyết áp đột ngột. Chưa có các dữ liệu cập nhật liên quan đến tác động của Bifril lên tỉ lệ tử vong và tỉ lệ mắc bệnh ở các bệnh nhân tăng huyết áp.

Mặc dù tác dụng hạ áp đã ghi nhận được trên tất cả các chủng tộc, người da đen (thường là quần thể bệnh nhân tăng huyết áp có hoạt tính renin thấp) có mức đáp ứng với thuốc ức chế men chuyển thấp hơn so với các quần thể khác. Sự khác biệt này không còn nữa nếu sử dụng thuốc đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Hiệu quả lâm sàng khi sử dụng Bifril cho bệnh nhân sau cơn nhồi máu có thể liên quan đến nhiều yếu tố như làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương (bằng cách này giúp hạn chế quá trình tái cấu trúc thất, một quá trình có thể ảnh hưởng xấu đến tiên lượng lâu dài của các bệnh nhân nhồi máu), và sự tăng nồng độ các chất giãn mạch trong huyết tương/mô (hệ prostaglandin-kinin).

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã được thực hiện, so sánh zofenopril với giả dược được thực hiện trên 1556 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và không được điều trị bằng phác đồ tiêu sợi huyết. Phác đồ được bắt đầu trong vòng 24 giờ và kéo dài trong 6 tuần. Tỉ suất xuất hiện tiêu chí đầu ra kết hợp (suy tim nặng và/hoặc tử vong sau 6 tuần) giảm trên nhóm

bệnh nhân điều trị bằng zofenopril (zofenopril 7,1%, giả được 10,6%). Sau 1 năm, tỉ lệ sống được cải thiện trên nhóm bệnh nhân điều trị bằng Bifril.

Thông tin khác:

Hai thử nghiệm lâm sàng lớn, ngẫu nhiên, có kiểm soát: ONTARGET (Đơn trị liệu Telmisartan và phối hợp với Ramipril) và NEPHRON-D (nhóm bệnh nhân thận liên quan đến tiểu đường) đã được thiết lập nhằm đánh giá việc sử dụng phối hợp của 1 thuốc ức chế men chuyển với một thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là nghiên cứu được thiết kế cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc tiểu đường tuýp 2 có kèm theo tổn thương cơ quan đích. NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và bệnh nhân suy thận do tiểu đường.

Các nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng có lợi đáng kể trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ sống còn trong khi đó làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu.

Do có đặc tính dược lực học tương tự, kết quả này cũng được áp dụng cho các thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II khác.

Do vậy, không nên dùng phối hợp các thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II cho các bệnh nhân có bệnh lý về thận liên quan đến tiểu đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm lâm sàng của Aliskiren trên bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 có đánh giá bệnh lý tim mạch và thận) là 1 nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hiệu quả của việc đưa thêm aliskiren vào liệu pháp điều trị chuẩn bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân tiểu đường tuýp 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh lý tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này được kết thúc sớm vì nguy cơ tác dụng phụ tăng cao. Tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch và đột quỵ cao hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả được và tần suất gặp các tác dụng phụ cũng như tác dụng phụ nghiêm trọng (tăng kali máu, hạ huyết áp, rối loạn chức năng thận) ở nhóm dùng aliskiren cao hơn so với nhóm dùng giả được.

Đặc tính dược động học

Zofenopril là một tiền thuốc, do dạng thuốc có hoạt tính là dạng thuốc không có gốc sulfhydryl, zofenoprilat, chất này tạo thành từ phản ứng thủy phân nhóm thio-ester.

Hấp thu

Zofenopril hấp thu nhanh, gần như hoàn toàn qua đường uống và chuyển hóa gần như hoàn toàn thành zofenoprilat, thuốc này đạt nồng độ đỉnh sau 1,5 giờ sau khi uống zofenopril. Động học liều đơn tuyến tính trong khoảng liều từ 10 đến 80 mg zofenopril và không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng liều 15-60 mg zofenopril trong vòng 3 tuần. Sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa làm giảm tốc độ nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu và diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của zofenoprilat. Do đó dược động học của thuốc gần như tương tự nhau khi uống lúc no hoặc lúc đói.

Phân bố

Handwritten signature

Sau khi sử dụng một liều zofenopril gắn phóng xạ, kết quả đo trong điều kiện ex-vivo cho thấy khoảng 88% hoạt tính phóng xạ được gắn vào protein huyết tương và thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 96 lít.

Chuyển hóa:

Sau khi sử dụng một liều zofenopril gắn phóng xạ, có tám chất chuyển hóa, chiếm 76% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu người. Chất chuyển hóa chính là zofenoprilat (22%), sản phẩm chuyển hóa của nhiều con đường, bao gồm liên hợp glucuronic (17%), nối vòng và liên hợp glucuronic (13%), liên hợp cystein(9%) và methyl hóa ở vị trí sulfur của nhóm thiol (8%). Thời gian bán thải của zofenoprilat là 5,5 giờ và độ thanh thải toàn phần là 1300ml/phút sau khi uống zofenopril canxi.

Thải trừ

Khi sử dụng qua đường tiêm, zofenoprilat có gắn phóng xạ thải trừ trong nước tiểu (76%) và phân (16%), trong khi nếu sử dụng một liều đường uống của zofenopril có gắn phóng xạ, 69% và 26% hoạt tính phóng xạ lần lượt được thu hồi được trong nước tiểu và phân. Điều này cho thấy thuốc thải trừ qua cả hai con đường (gan và thận).

Dược động học trên người cao tuổi

Trên người cao tuổi, không cần chỉnh liều nếu chức năng thận bình thường.

Dược động học trên các bệnh nhân rối loạn chức năng thận

Dựa trên việc so sánh các thông số dược động học chính của zofenoprilat đo được sau khi sử dụng đường uống một liều zofenopril gắn phóng xạ, bệnh nhân có suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin >45 và <90 ml/phút) thải trừ zofenopril khỏi cơ thể với cùng tốc độ với các cá thể có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin > 90 ml/phút).

Trên bệnh nhân có suy thận trung bình đến nặng (7- 44 ml/phút), mức độ thải trừ giảm khoảng 50% so với bình thường. Do đó, trên đối tượng này, cần bắt đầu sử dụng Bifril với liều bằng 1/2 liều thông thường.

Trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối có lọc máu và lọc màng bụng, mức độ thải trừ giảm chỉ còn 25% so với bình thường. Do đó, trên đối tượng này, cần bắt đầu sử dụng Bifril với liều bằng 1/4 liều thông thường.

Dược động học trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan

Trên bệnh nhân có rối loạn chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình, sau khi đưa liều đơn zofenopril có gắn chất phóng xạ, giá trị Cmax và Tmax của zofenoprilat tương tự với giá trị ghi nhận được trên người bình thường. Tuy nhiên, giá trị diện tích dưới đường cong AUC trên bệnh nhân xơ gan gấp khoảng 2 lần so với giá trị thu được trên người bình thường. Điều này cho thấy khi sử dụng trên bệnh nhân có suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình, cần sử dụng liều bằng một nửa so với liều trên bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Không có dữ liệu dược động học của zofenopril và zofenoprilat trên bệnh suy gan mức độ nặng, do đó chống chỉ định sử dụng zofenopril trên đối tượng này.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Bifril được chỉ định để điều trị tăng huyết áp mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Nhồi máu cơ tim cấp

Bifril được chỉ định cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp khởi phát trong vòng 24 giờ, có hoặc không có triệu chứng suy tim, huyết động ổn định và chưa được sử dụng thuốc tan cục máu đông.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Có thể uống Bifril trước, trong hoặc sau bữa ăn. Cần chỉnh liều dần theo đáp ứng điều trị lâm sàng của bệnh nhân.

Tăng huyết áp

Việc điều chỉnh liều cần được quyết định dựa vào chỉ số huyết áp đo được ngay trước chế độ liều tiếp theo. Việc xem xét tăng liều được thực hiện sau mỗi 4 tuần.

Bệnh nhân không bị mất dịch hay mất muối:

Cần bắt đầu với liều 15 mg 1 lần/ngày và tăng dần cho đến khi đạt được đích huyết áp tối ưu.

Liều có hiệu quả thông thường là 30 mg 1 lần/ngày.

Liều tối đa là 60 mg/ngày chia thành 1 hoặc 2 lần.

Trong trường hợp không đủ đáp ứng điều trị, có thể phối hợp thêm một thuốc điều trị tăng huyết áp khác, ví dụ như thuốc lợi tiểu.

Bệnh nhân nghi ngờ mất dịch hoặc mất muối:

Trên bệnh nhân có nguy cơ cao, có thể xuất hiện cơn hạ huyết áp ngay sau liều đầu tiên (xem phần Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, cần khắc phục tình trạng mất dịch và/hoặc mất muối của bệnh nhân, ngừng phác đồ lợi tiểu đã sử dụng trước đó trong khoảng 2 đến 3 ngày và bắt đầu với liều 15 mg/ngày. Nếu không, cần bắt đầu với liều 7,5 mg/ngày.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị hạ huyết áp cấp cần được theo dõi chặt chẽ, tốt nhất là theo dõi ở bệnh viện, trong khoảng thời gian tương ứng với thời gian phát huy tác dụng của liều ức chế men chuyển đầu tiên, và bất cứ khi nào tăng liều thuốc ức chế men chuyển và/hoặc thuốc lợi tiểu. Điều này cũng cần thực hiện với các bệnh nhân có đau thắt ngực hoặc bệnh lý mạch não, do trên các bệnh nhân này, tình trạng hạ huyết áp nhanh có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận và thẩm tách:

Trên bệnh nhân tăng huyết áp có suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin > 45 ml/phút) có thể sử dụng Bifril với cùng mức liều và chế độ 1 lần/ngày tương tự như với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 45 ml/phút), cần sử dụng liều bằng 1/2 liều thông thường, có thể giữ nguyên chế độ liều 1 lần/ngày.

Đối với bệnh nhân tăng huyết áp đang trong quá trình thẩm tách, cần bắt đầu Bifril với liều bằng 1/4 liều sử dụng trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Dữ liệu lâm sàng mới nhất đã ghi nhận tỉ suất xuất hiện các phản ứng dạng phản vệ trên bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình lọc máu bằng màng lọc dòng cao hoặc trong quá trình lọc để loại LDL (xem mục 4.4 «Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng»).

Liều dùng trên người cao tuổi (trên 65 tuổi):

Trên người cao tuổi có độ thanh thải creatinin, không cần hiệu chỉnh liều.

Trên người cao tuổi có độ thanh thải creatinin suy giảm (nhỏ hơn 45 ml/phút) nên sử dụng liều bằng 1/2 liều thông thường.

Độ thanh thải creatinin có thể ước tính từ nồng độ creatinin huyết thanh bằng công thức sau đây:

Độ thanh thải (140-tuổi) x cân nặng (Kg)

$$\text{Creatinin (ml/phút)} = \frac{\text{Cr huyết thanh (mg/dl)} \times 72}{\text{Cr huyết thanh (mg/dl)} \times 72}$$

Công thức trên cho kết quả độ thanh thải trên nam giới. Trên phụ nữ, cần nhân kết quả với hệ số 0,85.

Liều dùng trên bệnh nhân suy gan:

Trên bệnh nhân tăng huyết áp có suy gan ở mức độ nhẹ đến trung bình, liều khởi đầu của Bifril bằng 1/2 liều khởi đầu cho bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp có suy gan nặng, chống chỉ định Bifril.

Trẻ em (dưới 18 tuổi):

Thông tin về hiệu quả và tính an toàn của Bifril trên trẻ em vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, không nên sử dụng thuốc trên trẻ em.

Nhồi máu cơ tim cấp

Việc điều trị bằng Bifril cần bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi có triệu chứng nhồi máu cơ tim và cần được tiếp tục sử dụng trong 6 tuần.

Liều sử dụng như sau:

Ngày thứ 1 và thứ 2: 7,5 mg mỗi 12 giờ

Ngày thứ 3 và thứ 4: 15 mg mỗi 12 giờ

Từ ngày thứ 5 trở đi: 30 mg mỗi 12 giờ

Nếu huyết áp tâm thu thấp ($\leq 120\text{mmHg}$) vào thời điểm bắt đầu điều trị hoặc trong suốt 3 ngày đầu sau cơn nhồi máu cơ tim, không nên tăng liều. Nếu có hiện tượng hạ huyết áp ($\leq 100\text{mmHg}$), cần tiếp tục điều trị với liều đã được dung nạp trước đó. Nếu hạ huyết áp nặng (huyết áp tâm thu thấp hơn 90mmHg trong 2 lần đo liên tiếp trong vòng 1 giờ hoặc hơn), cần ngừng sử dụng Bifril.

Sau 6 tuần điều trị, bệnh nhân cần được đánh giá lại, nếu bệnh nhân không có dấu hiệu suy giảm chức năng thất trái hoặc suy tim thì ngừng sử dụng thuốc. Nếu những dấu hiệu này vẫn còn, cần tiếp tục phác đồ điều trị.

Trong những trường hợp cần thiết, bệnh nhân cũng cần sử dụng thêm các thuốc điều trị tiêu chuẩn khác như nitrat, aspirin hoặc chẹn kênh β .

Liều lượng trên người cao tuổi:

Cần sử dụng Bifril thận trọng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim trên 75 tuổi.

Liều lượng trên bệnh nhân suy thận và thẩm tách:

Hiệu quả và độ an toàn của Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim có suy thận hoặc bệnh nhân đang trong quá trình thẩm tách vẫn chưa được thiết lập. Do đó không sử dụng Bifril trên đối tượng bệnh nhân này.

Liều lượng trên bệnh nhân suy gan:

Hiệu quả và độ an toàn của Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim có suy gan vẫn chưa được thiết lập. Do đó, không sử dụng thuốc trên đối tượng bệnh nhân này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với zofenopril canxi, hoặc bất kì các thuốc ức chế men chuyển nào khác hoặc bất kì thành phần tá dược nào.
- Có tiền sử phù mạch não có liên quan đến sử dụng thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch não di truyền/nguyên phát.
- Suy gan nặng.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kì (xem mục Thận trọng & cảnh báo đặc biệt và Mục Phụ nữ có thai & cho con bú).
- Phụ nữ đang có khả năng sinh đẻ trừ khi đã sử dụng các biện pháp tránh thai.
- Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên nhưng chỉ còn một bên thận.
- Chống chỉ định dùng zofenopril cùng thuốc chứa aliskiren ở những bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) (xem thêm mục Tương tác thuốc và đặc tính dược lực học)

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Hạ huyết áp:

Giống như các thuốc ức chế men chuyển khác, Bifril có thể làm giảm mạnh huyết áp, đặc biệt ngay sau liều đầu tiên. Tuy nhiên, tình trạng hạ huyết áp triệu chứng ít ghi nhận được trên các bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Tình trạng này thường gặp hơn trên các bệnh nhân đã có giảm thể tích tuần hoàn hoặc rối loạn điện giải khi dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tách, đi ngoài, nôn, hoặc trên các bệnh nhân có tăng huyết áp phụ thuộc renin ở mức độ nặng (xem thêm mục Tương tác thuốc và Mục Tác dụng không mong muốn).

Trên bệnh nhân suy tim, có hoặc không kèm suy thận, đã ghi nhận các trường hợp hạ huyết áp triệu chứng. Hiện tượng này có nguy cơ xuất hiện nhiều hơn trên bệnh nhân suy tim ở mức độ nặng, biểu hiện bằng việc sử dụng các thuốc lợi tiểu liều cao, tình trạng hạ natri máu hoặc suy

giảm chức năng thận. Trên bệnh nhân có nhiều nguy cơ bị hạ huyết áp triệu chứng, khi bắt đầu dùng thuốc cần theo dõi y tế nghiêm ngặt, tốt nhất là theo dõi ở bệnh viện, cần bắt đầu bằng liều thấp và tăng liều dần một cách thận trọng.

Nếu có thể, nên tạm ngừng phác đồ lợi tiểu khi bắt đầu sử dụng Bifril. Điều này cũng cần chú ý đặc biệt khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân đau thắt ngực hoặc bệnh nhân có bệnh lý mạch não. Do trên những bệnh nhân này, tình trạng hạ huyết áp nhanh và đột ngột có thể gây ra nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch não.

Nếu xuất hiện cơn hạ huyết áp, cần đặt bệnh nhân nằm ngửa, có thể bổ sung thể tích dịch bằng dung dịch muối truyền tĩnh mạch thông thường. Ngay cả khi xuất hiện cơn hạ huyết áp sau liều khởi đầu, vẫn có thể tăng dần liều mỗi thành phần của thuốc sau khi đã có biện pháp kiểm soát cơn hạ áp một cách hiệu quả.

Trên bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, tác dụng hạ áp tăng cường có thể xuất hiện khi sử dụng Bifril. Tác dụng này có thể dự đoán được và thường không phải lý do dẫn đến việc ngừng thuốc. Nếu tình trạng hạ huyết áp trở thành triệu chứng thường xuyên, cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng Bifril.

Hạ huyết áp trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp:

Không nên bắt đầu sử dụng Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp nếu bệnh nhân có nguy cơ giảm huyết động nghiêm trọng tăng cường do đã sử dụng thuốc giãn mạch. Đây là những trường hợp bệnh nhân có huyết áp tâm thu <100mmHg hoặc có sốc tim. Việc điều trị bằng Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có thể dẫn đến tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng. Trong trường hợp hạ huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu <90mmHg trong khoảng thời gian trên 1 giờ), cần ngừng sử dụng Bifril. Trên bệnh nhân suy tim nặng sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, chỉ sử dụng Bifril khi bệnh nhân có tình trạng huyết động ổn định.

Bệnh nhân nhồi máu cơ tim có suy gan:

Hiệu quả và tính an toàn của Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim có suy gan vẫn chưa được thiết lập. Do đó, không nên sử dụng cho đối tượng này.

Người cao tuổi:

Cần sử dụng thận trọng Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim trên 75 tuổi

Bệnh nhân tăng huyết áp mạch thận:

Trên bệnh nhân hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận 1 bên và chỉ còn một bên thận, sử dụng thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng và suy thận. Việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể là một yếu tố đóng góp thêm vào nguy cơ này. Suy giảm chức năng thận có thể biểu hiện bằng sự thay đổi nhẹ nồng độ creatinin huyết thanh ngay cả đối với bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên. Nếu thực sự cần thiết, cần bắt đầu điều trị bằng Bifril tại bệnh viện, đi kèm với quá trình giám sát nghiêm ngặt, bắt đầu bằng liều thấp và tăng dần liều. Cần ngừng tạm thời thuốc lợi tiểu khi bắt đầu dùng Bifril và theo dõi chặt chẽ chức năng thận trong suốt một vài tuần đầu điều trị.

Bệnh nhân suy thận:

NH2

Bifril cần sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy thận do trên đối tượng này cần giảm liều. Trong suốt quá trình điều trị, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận bằng biện pháp thích hợp. Đã có báo cáo về một số trường hợp suy thận liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển, đặc biệt là trên các bệnh nhân suy tim nặng hoặc có bệnh lý thận, trong đó có hẹp động mạch thận. Một số bệnh nhân không có bệnh lý thận mắc kèm trước đó đã xuất hiện tình trạng tăng ure và creatinin trong máu, đặc biệt khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với thuốc lợi tiểu. Trong trường hợp này, cần giảm liều thuốc ức chế men chuyển và/hoặc ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ trong những tuần đầu điều trị.

Hiệu quả và tính an toàn của Bifril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim có suy thận chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, không nên sử dụng Bifril cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim có kèm suy thận (nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 2,1$ mg/dl và nồng độ protein niệu ≥ 500 mg/ngày).

Bệnh nhân đang thẩm tách:

Bệnh nhân đang được thẩm tách sử dụng màng lọc dòng cao polyacrylonitrile (ví dụ AN 69) và được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể gặp phải phản ứng phản vệ với các biểu hiện như sưng phồng mắt, đỏ bừng mặt, hạ huyết áp và khó thở trong một vài phút đầu sau khi bắt đầu lọc máu. Trong trường hợp này, nên sử dụng một loại màng lọc khác hoặc một thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Hiệu quả và an toàn của zofenopril trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim đang lọc máu vẫn chưa được thiết lập. Do đó, không nên sử dụng trên đối tượng bệnh nhân này.

Bệnh nhân đang sử dụng kỹ thuật lọc máu để loại bỏ LDL:

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển đồng thời với việc sử dụng kỹ thuật lọc máu để loại LDL cholesterol sử dụng dextran sulphat có thể gặp phải phản ứng phản vệ tương tự với những gì ghi nhận được trên bệnh nhân lọc máu sử dụng màng dòng cao (xem chi tiết ở trên). Trong trường hợp này, nên lựa chọn thuốc thuộc một nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác để sử dụng cho bệnh nhân.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm hoặc sau khi bị côn trùng đốt:

Hiếm gặp, một số trường hợp đã ghi nhận bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình điều trị giải mẫn cảm (ví dụ giải mẫn cảm bằng nọc độc của các loại bọ có cánh) hoặc sau khi bị côn trùng đốt đã gặp phải các phản ứng phản vệ nguy hiểm tính mạng. Trên chính những bệnh nhân này, sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển, nếu vô tình sử dụng lại có thể làm xuất hiện trở lại phản ứng phản vệ. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển cho các bệnh nhân đang trong chu trình điều trị giải mẫn cảm.

Bệnh nhân ghép thận:

Trên thực tế, chưa có nhiều trường hợp sử dụng Bifril cho bệnh nhân vừa trải qua ghép thận. Do đó, không khuyến cáo sử dụng thuốc trên đối tượng bệnh nhân này.

Hội chứng cường aldosteron nguyên phát:

NAS

Những bệnh nhân có hội chứng cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc điều trị tăng huyết áp có tác động thông qua hệ renin-angiotensin. Do đó, không nên sử dụng zofenopril trong trường hợp này.

Phù mạch:

Hiện tượng phù mạch ở mặt, chân tay, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản có thể xuất hiện trên bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và thường xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp hiếm gặp, tình trạng phù mạch nghiêm trọng có thể xuất hiện sau khi điều trị dài ngày bằng thuốc ức chế men chuyển. Cần ngừng ngay thuốc ức chế men chuyển và thay bằng một thuốc thuộc nhóm khác để điều trị tăng huyết áp.

Hiện tượng phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể nguy hiểm tính mạng. Cần thực hiện các biện pháp cấp cứu như tiêm dưới da ngay dung dịch adrenalin 1:1000 (0,3 đến 0,5 ml) hoặc tiêm tĩnh mạch chậm adrenalin 1mg/ml (cần pha loãng theo đúng hướng dẫn) và giám sát chặt chẽ điện tim, huyết áp. Ngoài ra có thể thực hiện các biện pháp cấp cứu khác. Bệnh nhân cần được nhập viện và giám sát ít nhất 12 đến 24 giờ và không được xuất viện cho đến khi nào giải quyết được hết hoàn toàn các triệu chứng.

Ngay cả trong những trường hợp bệnh nhân chỉ bị phù lưỡi, không có dấu hiệu suy hô hấp, bệnh nhân vẫn cần được theo dõi do việc điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể vẫn chưa đủ để kiểm soát.

Tỉ lệ gặp biến cố phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin trên người da đen cao hơn trên các quần thể khác.

Bệnh nhân đã có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển có thể có tăng nguy cơ xảy ra phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển (xem phần Chống chỉ định).

Ho:

Trong khi điều trị bằng Bifril, có thể xuất hiện ho khan, ho không có đờm mủ, tình trạng này có thể hết sau khi ngừng điều trị. Ho do thuốc ức chế men chuyển cần được xem là một phản ứng chẩn đoán phân biệt với ho thông thường.

Suy gan:

Trong một số trường hợp hiếm gặp, thuốc ức chế men chuyển có liên quan với một triệu chứng vàng da ứ mật và tiến triển dần thành hoại tử gan bùng phát và (đôi khi) có thể dẫn đến tử vong. Cơ chế này vẫn chưa được biết rõ. Nếu bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển có xuất hiện tình trạng vàng da hoặc có tăng đáng kể men gan, cần ngừng thuốc ức chế men chuyển và theo dõi y tế cẩn trọng.

Tăng kali máu:

Tình trạng tăng kali máu có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện tình trạng tăng kali máu bao gồm: bệnh nhân suy thận, đái tháo đường, bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, biệt dược có bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, bệnh nhân sử dụng các hoạt chất có nguy cơ làm tăng kali

NAS

máu (ví dụ như heparin). Nếu sử dụng đồng thời các thuốc nêu trên, cần giám sát nồng độ kali máu một cách thường quy (xem thêm phần Tương tác thuốc).

Dùng phối hợp các thuốc ức chế hệ rennin-angiotension-aldosterone

Đã có bằng chứng cho thấy việc dùng chung các chất ức chế men chuyển với các chất ức chế thụ thể angiotensin II 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 vậy, không được phối hợp dùng các chất ức chế men chuyển với các chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren (xem thêm mục Tương tác thuốc và Đặc tính dược lực học).

Nếu việc dùng phối hợp các thuốc ức chế hệ rennin-angiotension-aldosterone là thực sự cần thiết thì cần phải đặc biệt chú ý và kiểm soát chức năng thận, nồng độ điện giải và huyết áp thường xuyên cho bệnh nhân.

Không được dùng phối hợp các chất ức chế men chuyển với các chất ức chế thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân có bệnh thận liên quan đến tiểu đường.

Phẫu thuật/ gây mê:

Thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ huyết áp hoặc thậm chí là sốc do hạ huyết áp trên bệnh nhân trải qua các phẫu thuật lớn hoặc trong lúc gây mê, do các thuốc này làm chặn quá trình hình thành angiotensin II thứ phát để bù cho sự tiết renin. Nếu không thể ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển, cần giám sát chặt chẽ thể tích huyết tương và thể tích dịch nội mạch.

Hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá /phì đại cơ tim:

Có thể sử dụng thuốc ức chế men chuyển một cách thận trọng trên các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng chảy ra ở thất trái.

Giảm bạch cầu trung tính/chứng mất bạch cầu hạt:

Đã có một số báo cáo về tình trạng giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu trên bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính có xu hướng liên quan đến liều, dạng thuốc và phụ thuộc cả vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tình trạng này ít gặp trên các bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng không phức tạp nhưng có thể xuất hiện trên các bệnh nhân suy giảm chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có mắc kèm bệnh lý biểu bì ví dụ như lupus hệ thống, xơ cứng bì và đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố trên. Một số bệnh nhân này đã xuất hiện tình trạng nhiễm khuẩn nặng mà trong thời gian đầu không đáp ứng với phác đồ kháng sinh mạnh.

Nếu sử dụng zofenopril trên các bệnh nhân này, nên kiểm tra tổng số lượng bạch cầu và số lượng từng dòng bạch cầu trước khi bắt đầu phác đồ, sau đó kiểm tra liên tục mỗi 2 tuần trong suốt 3 tháng đầu điều trị bằng zofenopril, những tháng sau kiểm tra định kì. Trong khi điều trị, cần hướng dẫn tất cả các bệnh nhân về việc báo cáo ngay khi gặp bất cứ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào (ví dụ như đau họng, sốt) trong lúc số lượng các dòng bạch cầu được kiểm soát. Cần ngừng sử dụng zofenopril và các thuốc dùng cùng (xem mục Tương tác thuốc) nếu phát hiện hoặc nghi ngờ triệu chứng giảm bạch cầu trung tính (lượng bạch cầu trung tính nhỏ hơn $1000/\text{mm}^3$).

MAZ

Tình trạng này sẽ hồi phục sau khi ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển.

Bệnh vảy nến:

Cần sử dụng thận trọng thuốc ức chế men chuyển trên bệnh nhân bị bệnh vảy nến.

Protein niệu:

Protein niệu có thể xuất hiện, đặc biệt trên bệnh nhân đã có sẵn tình trạng suy thận hoặc bệnh nhân sử dụng liều cao thuốc ức chế men chuyển. Bệnh nhân đã có bệnh thận từ trước cần được đánh giá nồng độ protein niệu (trong nước tiểu đầu trong ngày), xét nghiệm này được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và sau đó tiến hành định kì.

Bệnh nhân đái tháo đường:

Nồng độ đường huyết cần được giám sát chặt chẽ trên bệnh nhân đái tháo đường đã được điều trị trước đó bằng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, trong suốt tháng đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem mục Tương tác thuốc).

Lithi:

Việc kết hợp lithi và Bifril nhìn chung không được khuyến cáo (xem mục Tương tác thuốc).

Chủng tộc:

Giống như các thuốc ức chế men chuyển khác, zofenopril có thể kém hiệu quả hơn trong việc làm giảm huyết áp trên người da đen so với trên các chủng tộc khác.

Thuốc ức chế men chuyển có thể gây phù mạch với tỉ lệ trên người da đen cao hơn so với trên các chủng tộc khác.

Phụ nữ có thai:

Không nên bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trong giai đoạn mang thai. Trừ khi việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển được coi là cấp thiết, các trường hợp khác, bệnh nhân dự định có thai cần được chuyển sang một thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã có dữ liệu rõ ràng về tính an toàn trên phụ nữ có thai. Khi đã được khẳng định là có thai, cần dừng ngay thuốc ức chế men chuyển, nếu cần, phải bắt đầu luôn thuốc điều trị tăng huyết áp khác để thay thế (xem mục Chống chỉ định và mục Phụ nữ có thai & cho con bú).

Khác:

Biệt dược này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền về dung nạp galactose, thiếu hụt enzym Lapp-lactase hoặc hấp thu kém glucose-galactose không nên sử dụng biệt dược này.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kì (xem mục Thận trọng và cảnh báo đặc biệt). Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kì (xem mục Chống chỉ định và mục Thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Bằng chứng dịch tễ liên quan đến dị tật bào thai sau khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu thai kì vẫn chưa được kết luận đầy đủ. Tuy nhiên không loại trừ việc thuốc làm tăng nhẹ nguy cơ dị tật. Trừ khi việc sử dụng tiếp thuốc ức chế men chuyển được coi là thực sự cần thiết, những bệnh nhân dự định có thai cần được chuyển sang một thuốc điều trị tăng huyết áp

khác đã có dữ liệu đầy đủ về tính an toàn trong thai kì. Khi một người phụ nữ được chẩn đoán có thai, cần dừng ngay thuốc ức chế men chuyển, nếu cần thì sử dụng ngay một phác đồ thay thế.

Việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kì được biết đến là gây độc tính trên phôi thai người (giảm chức năng thận, giảm lượng nước ối, chậm quá trình cốt hóa sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (gây suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu) (xem mục 5.3). Nếu đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển bắt đầu từ 3 tháng giữa của thai kì, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và kiểm tra hộp sọ của bào thai. Trẻ sơ sinh sinh ra từ một người mẹ đã sử dụng thuốc ức chế men chuyển cần được giám sát nghiêm ngặt để dự phòng con hạ huyết áp (xem mục Chống chỉ định và mục Thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Phụ nữ cho con bú:

Do chưa có thông tin đầy đủ liên quan đến việc sử dụng Bifril trong giai đoạn cho con bú, Bifril không được khuyến cáo cho đối tượng này. Nên sử dụng một phác đồ thay thế khác với dữ liệu độ an toàn trên phụ nữ có thai đã được nghiên cứu đầy đủ, đặc biệt trong giai đoạn nuôi dưỡng trẻ mới sinh hoặc sinh non.

Tác động trên khả năng vận hành máy móc tàu xe

Chưa có nghiên cứu về tác động của Bifril trên khả năng vận hành máy móc, tàu xe. Khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần lưu ý rằng, có thể xuất hiện các triệu chứng như ngủ gà, chóng mặt hoặc mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác không khuyến cáo sử dụng

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thuốc bổ sung kali: Thuốc ức chế men chuyển làm giảm mức độ mất kali do thuốc lợi tiểu. Các thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton, triamteren, hoặc amilorid, các thuốc bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tình trạng tăng kali máu quá mức. Nếu đã ghi nhận tình trạng hạ kali máu và cần sử dụng đồng thời các thuốc này thì phải sử dụng thận trọng, thường xuyên giám sát nồng độ kali máu và theo dõi điện tim (xem mục Thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Chất ức chế men chuyển, chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren

Đã có dữ liệu lâm sàng cho thấy việc dùng phối hợp các thuốc ức chế hệ rennin-angiotensin-aldosterone thông qua việc dùng các chất ức chế men chuyển với các chất ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất gặp các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng thuốc ức chế hệ rennin-angiotensin-aldosterone đơn trị liệu (xem thêm mục Chống chỉ định, Thận trọng và cảnh báo và Đặc tính dược lực học).

Tương tác cần thận trọng

Thuốc lợi tiểu (thiazid hoặc lợi tiểu quai)

Việc điều trị bằng các thuốc lợi tiểu liều cao từ trước có thể dẫn đến tình trạng mất dịch và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu phác đồ điều trị với zofenopril (xem mục 4.4). Tác động hạ huyết áp

có thể giảm bằng cách ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu, tăng cường bù dịch, bù muối hoặc cần bắt đầu phác đồ với liều thấp zofenopril.

Lithi. Làm tăng có hồi phục nồng độ lithi trong huyết thanh và đã có báo cáo về độc tính xảy ra khi chỉ định đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithi và làm trầm trọng thêm những nguy cơ độc tính vốn đã tăng cường do sử dụng lithi cùng với thuốc ức chế men chuyển.

Do đó, Bifril không được khuyến cáo sử dụng cùng với lithi. Trong trường hợp thực sự cần thiết, phải theo dõi nồng độ lithi huyết thanh một cách thận trọng.

Vàng. Sử dụng thuốc ức chế men chuyển đã được ghi nhận là làm tăng tần suất xuất hiện phản ứng dạng nitrit (triệu chứng giãn mạch bao gồm đỏ mặt, buồn nôn, hoa mắt chóng mặt và hạ huyết áp, triệu chứng này có thể rất trầm trọng) trên bệnh nhân sử dụng muối vàng theo đường tiêm (ví dụ, natri aurothiomalat).

Các thuốc gây mê: Thuốc ức chế men chuyển có thể tăng cường tác dụng hạ áp của một số thuốc gây mê.

Thuốc gây ngủ/Thuốc chống trầm cảm 3 vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc barbiturat: có thể gây hạ huyết áp tư thế đứng.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ: thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc chẹn thụ thể alpha, thuốc chẹn kênh canxi): có thể làm tăng tác dụng hoặc tiềm lực gây hạ huyết áp. Cần thận trọng khi điều trị bằng nitroglycerin và các hợp chất nitrat khác, hoặc thuốc giãn mạch khác.

Cimetidin: có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Cyclosporin: tăng nguy cơ gây rối loạn chức năng thận khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển.

Allopurinol, procainamid, cytostatic hoặc các thuốc ức chế miễn dịch: Tăng nguy cơ xảy ra phản ứng quá mẫn khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển. Dữ liệu từ các thuốc ức chế men chuyển khác cho thấy có tăng nguy cơ giảm bạch cầu khi sử dụng cùng các thuốc này.

Thuốc điều trị đái tháo đường: Trong một số trường hợp hiếm gặp, các thuốc ức chế men chuyển có thể tăng cường tác dụng hạ đường huyết của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống như sulphonylure trên bệnh nhân đái tháo đường. Trong những trường hợp này, có thể cần giảm liều thuốc điều trị đái tháo đường trong khoảng thời gian điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Lọc máu với màng lọc dòng cao : Làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ khi sử dụng cùng với thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc gây độc tế bào hoặc ức chế miễn dịch, corticosteroid dùng đường toàn thân hoặc procainamid. Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển sẽ làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu.

Tương tác cần lưu ý

Thuốc chống viêm không steroid (bao gồm cả aspirin liều $\geq 3g/ngày$): sử dụng các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế men chuyển.

Thêm vào đó, thuốc chống viêm và thuốc ức chế men chuyển được biết là gây tác dụng cộng dồn trong việc làm tăng nồng độ kali huyết thanh trong khi chức năng thận có thể suy giảm. Về nguyên tắc, các tác dụng này có thể phục hồi và đặc biệt xuất hiện ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Một số trường hợp hiếm gặp, có thể xuất hiện suy thận cấp, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận bắt đầu bị tổn thương như người cao tuổi hoặc trên bệnh nhân mất nước.

Thuốc kháng acid. Làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc tương tự giao cảm. Có thể làm giảm hiệu quả điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận để chắc chắn đạt đích điều trị.

Thức ăn. Có thể làm giảm tốc độ nhưng không làm giảm mức độ hấp thu của zofenopril canxi.

Thông tin bổ sung: Chưa có dữ liệu lâm sàng trực tiếp về tương tác của zofenopril với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym CYP. Tuy nhiên, các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* của zofenopril đã cho thấy thuốc không có tương tác rõ rệt với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym CYP.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

BIFRIL: Bảng sau đây liệt kê các phản ứng bất lợi đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân điều trị bằng BIFRIL. Các phản ứng này được liệt kê theo hệ cơ quan và xếp thứ tự tiêu đề theo các nhóm tần suất lần lượt là: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$, $\leq 1/1,000$); rất hiếm gặp ($\leq 1/10,000$).

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Phổ biến:

Chóng mặt, nhức đầu

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phổ biến:

Ho

Rối loạn tiêu hóa

Phổ biến:

Nôn/buồn nôn

Rối loạn da và mô dưới da

Không phổ biến:

Ban đỏ

Hiếm gặp:

Phù mạch

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Không phổ biến:

Cơ cứng cơ

Rối loạn chung và các bất thường tại vị trí đưa thuốc

Phổ biến:

Mệt mỏi

Không phổ biến:

Suy nhược

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được ghi nhận có liên quan đến việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Với một số ít bệnh nhân, có xuất hiện tình trạng mất bạch cầu hạt và giảm huyết cầu tố.

Có một số báo cáo về trường hợp thiếu máu tan máu trên bệnh nhân thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất hiếm gặp, tình trạng hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần

Hiếm gặp, trầm cảm, rối loạn tâm trạng, rối loạn giấc ngủ, lú lẫn.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Đôi khi gặp tình trạng dị cảm, rối loạn vị giác, rối loạn thăng bằng.

Rối loạn thị giác

Hiếm gặp, nhìn mờ.

Rối loạn tai và mê đạo

Hiếm gặp, ù tai.

Rối loạn tim

Một số báo cáo đơn lẻ về tình trạng tăng nhịp tim, đánh trống ngực, rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến tình trạng hạ huyết áp.

Rối loạn mạch

Tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng đã xuất hiện sau khi khởi đầu hoặc tăng liều điều trị. Tình trạng này đặc biệt xuất hiện trên một số nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (xem mục Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Kết hợp với tình trạng hạ huyết áp, có một số triệu chứng như chóng mặt, cảm giác mệt mỏi, giảm thị lực, hiếm gặp hơn là rối loạn ý thức (ngất).

Một số trường hợp hiếm gặp có xuất hiện đỏ mắt.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm gặp, có một số báo cáo về tình trạng khó thở, viêm xoang, viêm mũi, viêm lưỡi, viêm phế quản và co thắt phế quản. Thuốc ức chế men chuyển được báo cáo có liên quan đến sự khởi phát tình trạng phù mạch thần kinh liên quan đến mặt và mô hầu họng trên một nhóm nhỏ bệnh nhân. Trong một số trường hợp riêng biệt, tình trạng phù mạch thần kinh liên quan đến đường hô hấp trên đã gây tắc nghẽn đường hô hấp có nguy cơ tử vong.

Rối loạn dạ dày ruột

Một số trường hợp xuất hiện đau bụng, tiêu chảy, táo bón và khô miệng.

Một số báo cáo đơn lẻ về tình trạng viêm tụy và viêm ruột đã được mô tả có liên quan đến thuốc ức chế men chuyển.

Rất hiếm gặp, có báo cáo về tình trạng phù mạch ruột.

Rối loạn gan mật

Một số trường hợp đơn lẻ có tình trạng vàng da ứ mật và viêm gan có liên quan đến thuốc ức chế men chuyển.

Da và mô dưới da

Đôi khi, phản ứng dị ứng và quá mẫn có thể xuất hiện như ngứa, mề đay, đa dạng ban đỏ, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, vảy nến, rụng tóc lông.

Phản ứng này có thể kèm theo triệu chứng sốt, đau cơ, đau khớp, tăng bạch cầu ưa eosin và/hoặc tăng kết quả xét nghiệm kháng thể kháng nguyên.

Hiếm gặp, tình trạng tăng tiết mồ hôi.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Đôi khi có thể gặp đau cơ.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu

Tình trạng suy thận có thể xuất hiện hoặc nặng lên. Suy thận cấp đã được báo cáo (xem phần Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Hiếm gặp, có thể xuất hiện rối loạn tiểu tiện.

Rối loạn hệ sinh sản và khả năng bài tiết sữa

Hiếm gặp, rối loạn cương dương.

Rối loạn chung và các bất thường tại vị trí đưa thuốc

Rất hiếm gặp, phù ngoại vi và đau ngực.

Rối loạn xét nghiệm

Tăng nồng độ ure và creatinin máu, có thể phục hồi sau khi ngừng thuốc, đặc biệt xuất hiện trên những bệnh nhân đã có suy thận, suy tim nặng và tăng huyết áp mạch thận.

Trên một số ít bệnh nhân, có báo cáo về tình trạng giảm hemoglobin, haematocrit, tiểu cầu và bạch cầu.

Cũng có một số báo cáo về tình trạng tăng nồng độ men gan và bilirubin trong máu.

Báo cáo nghi ngờ tác dụng không mong muốn:

Báo cáo nghi ngờ các tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là việc rất quan trọng. Điều này cho phép việc đánh giá lợi ích/rủi ro của thuốc. Cán bộ y tế phải báo cáo bất cứ nghi ngờ tác dụng không mong muốn nào cho hệ thống báo cáo của quốc gia.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng quá liều bao gồm hạ huyết áp nặng, sốc, chậm nhịp tim, mất tỉnh táo, rối loạn điện giải và suy thận.

Sau khi đã uống thuốc quá liều, người bệnh cần được giám sát chặt chẽ, tốt nhất là trong một đơn vị điều trị tích cực. Nồng độ điện giải và creatinin huyết thanh cần được giám sát chặt chẽ, thường xuyên. Các biện pháp can thiệp lâm sàng phụ thuộc vào bản chất và mức độ nặng của các triệu chứng. Nếu bệnh nhân được phát hiện ngay khi vừa uống quá liều, cần thực hiện các biện pháp để ngăn hấp thu thuốc như rửa dạ dày, có thể sử dụng các chất hấp phụ và natri sulphat. Nếu xuất hiện tình trạng hạ huyết áp, bệnh nhân cần được xử trí như trong trường hợp sốc, có thể phải sử dụng một cách chính xác các thuốc phát triển thể tích dịch và/hoặc điều trị bằng angiotensin II. Tình trạng chậm nhịp tim hoặc phản ứng phế vị có thể điều trị bằng cách sử dụng atropin. Có thể cân nhắc việc sử dụng các máy trợ nhịp tim. Có thể loại bỏ thuốc ức chế men chuyển khỏi tuần hoàn bằng cách lọc máu. Nên tránh sử dụng màng lọc polyacrylonitril dòng cao.

Nhà sản xuất:

A. MENARINI Manufacturing Logistics and Services Srl

Campo di Pile, L'Aquila, Italy.

Cơ sở kiểm soát lô:

DOMPE' S.p.A. Campo di Pile 67100 L'Aquila Italy.

Tờ thông tin này được phê duyệt lần cuối cùng vào tháng 5 năm 2016



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh