

326/91

23/9/15

LPD Title : Quinapril
LPD Date: Mar 06, 2015
Country: Vietnam
Reference CDS : version 9.0 Reference CDS Date :20 Sep 2013

ACCUPRIL®

Rx



CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.

Tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

ACCUPIRIL®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Hoạt chất: quinapril

Mỗi viên nén chứa quinapril hydrochlorid tương đương với 5 mg quinapril.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Tăng huyết áp

Quinapril được chỉ định để điều trị tăng huyết áp. Quinapril có hiệu quả tốt cả khi sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc chẹn β ở những bệnh nhân tăng huyết áp.

Suy tim xung huyết

Quinapril có hiệu quả trong điều trị suy tim xung huyết khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu và/ hoặc các glycosid tim.

4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng

Điều trị tăng huyết áp:

Đơn trị liều: Khuyến cáo liều khởi đầu của quinapril ở các bệnh nhân không sử dụng thuốc lợi tiểu là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần. Tuỳ thuộc vào đáp ứng lâm sàng, liều dùng của bệnh nhân có thể được chuẩn liều (bằng cách dùng gấp đôi liều) đến liều duy trì 20 mg/ngày hoặc 40 mg/ngày, thường dùng một lần trong ngày hoặc được chia thành hai lần bằng nhau trong ngày. Nhìn chung, việc điều chỉnh liều được tiến hành sau những khoảng thời gian 4 tuần. Việc kiểm soát huyết áp lâu dài được duy trì ở phần lớn các bệnh nhân với chế độ liều dùng mỗi ngày 1 lần. Các bệnh nhân đã được điều trị với liều quinapril lên đến 80 mg/ngày.

Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Trên những bệnh nhân phải tiếp tục điều trị kết hợp với một thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril là 5 mg, sau đó nên được chuẩn liều (theo mô tả ở mục đơn trị liều) để có được đáp ứng tối ưu. (Xem thêm mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Điều trị suy tim xung huyết:

Quinapril được chỉ định điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc glycosid tim. Liều khởi đầu được khuyến cáo ở các bệnh nhân suy tim xung huyết là 5 mg/lần mỗi ngày hoặc 5 mg x 2 lần mỗi ngày, sau đó bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ phòng tụt huyết áp triệu chứng. Nếu liều khởi đầu của quinapril được dung nạp tốt, bệnh nhân có thể được chuẩn liều tối liều có hiệu quả, thông thường là 10 mg/ngày đến 40 mg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau trong điều trị phối hợp.

Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân suy thận:

Xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng. Các dữ liệu động học cho thấy sự đào thải của quinapril phụ thuộc vào chức năng thận. Liều khởi đầu khuyên cáo của quinapril là 5 mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 mL/phút và 2,5 mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút. Nếu liều khởi đầu được dung nạp tốt, các ngày sau có thể sử dụng quinapril theo phác đồ 2 lần mỗi ngày. Nếu không có tụt huyết áp quá mức hay sự suy giảm đáng kể của chức năng thận, liều dùng có thể tăng lên sau những khoảng thời gian 1 tuần, dựa trên đáp ứng lâm sàng và huyết động học. Liều khởi đầu được khuyến cáo dựa trên các dữ liệu lâm sàng và được động học cho bệnh nhân suy thận như sau:

<u>Độ thanh thải creatinin</u>	<u>Liều khởi đầu tối đa một ngày</u>
(mL/phút)	(mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

*Không có đủ dữ liệu tại thời điểm này để cho phép khuyến cáo liều cụ thể ở các bệnh nhân này.

Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân cao tuổi:

Yếu tố tuổi dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của quinapril. Do đó, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril ở những bệnh nhân cao tuổi là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần sau đó chuẩn liều để có được đáp ứng tối ưu.

Lиêu dùng và cách dùng ở trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của quinapril ở các bệnh nhân nhi khoa chưa được thiết lập.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định quinapril ở các bệnh nhân quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này và ở các bệnh nhân có tiền sử phù mạch có liên quan tới việc điều trị trước đây với một thuốc ức chế men chuyển đổi angiotensin (ACE).

Chống chỉ định quinapril ở phụ nữ có thai, phụ nữ đang có ý định có thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Nên chỉ định quinapril ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này không có khả năng thụ thai cao và được thông báo về đặc tính tiềm tàng với phôi thai (xem mục 4.6 **Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú**).

Nên tránh dùng quinapril ở những người đã biết hoặc nghi ngờ bị bệnh mạch thận như hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận độc nhất, người ghép thận, bệnh mạch ngoại biên hoặc vừa xơ động mạch toàn thân nặng.

Không dùng quinapril phối hợp với aliskiren:

- trên bệnh nhân đái tháo đường.
- trên bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²)
- trên bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mMol/L)
- trên bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp

Không dùng quinapril phối hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác:

- trên bệnh nhân đái tháo đường bị tổn thương cơ quan đích
- trên bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²)
- trên bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mMol/L)
- trên bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Phù mạch đầu và cổ: Phù mạch đã được báo cáo ở 0,1% các bệnh nhân sử dụng quinapril. Nếu xuất hiện có tiếng thở rít thanh quản hay phù mạch ở mặt, lưỡi hay phần thanh môn của thanh quản, cần dừng điều trị quinapril ngay, các bệnh nhân này cần được điều trị thích hợp theo điều trị y tế thường qui, và cần được theo dõi cẩn thận cho đến khi hết phù. Trong trường hợp phù được giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này nhìn chung là tự hết mà không cần phải điều trị, các thuốc kháng histamin có thể có ích trong việc giảm nhẹ triệu

chứng. Phù mạch đi kèm với phù thanh quản có thể dẫn tới tử vong. Khi có phù ở lưỡi, hầu hay thanh quản có thể gây tắc đường thở, cần tiến hành khẩn trương điều trị cấp cứu thích hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn việc tiêm dưới da dung dịch adrenalin (epinephrin) tỷ lệ 1:1000 (0,3 đến 0,5 mL), cần được chỉ định nhanh chóng.

Đã có báo cáo là các bệnh nhân da đen khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với những bệnh nhân không da đen. Cũng cần ghi nhớ là trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng trên huyết áp ở người da đen kém hơn là trên người không da đen. Tỷ lệ phù mạch ở các bệnh nhân da đen và không da đen trong quá trình điều trị bằng quinapril đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng mờ, lớn, đánh giá hiệu quả của quinapril trong việc kiểm soát huyết áp. Ở một nghiên cứu, trong đó 1656 bệnh nhân da đen và 10583 bệnh nhân không da đen đã được đánh giá, tỷ lệ phù mạch, không kể đến có liên quan đến điều trị quinapril hay không là 0,3% ở người da đen và 0,39% ở người không da đen, trong một nghiên cứu khác, (1443 bệnh nhân da đen và 9300 bệnh nhân không da đen) tỷ lệ phù mạch lần lượt là 0,55% ở người da đen và 0,17% ở người không da đen.

Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc ức chế đích của rapamycin trên động vật có vú (Mammalian Target of Rapamycin - mTOR) (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế mTOR hoặc thuốc ức chế DPP-IV ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE).

Phù mạch ruột: Phù mạch ruột được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Những bệnh nhân này biểu hiện bằng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); ở một số trường hợp không có tiền sử phù mặt và nồng độ men C-1 esterase bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bởi các biện pháp bao gồm chụp CT bụng hoặc siêu âm, hoặc khi phẫu thuật, và các triệu chứng đã hồi phục sau khi ngừng dùng các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Phù mạch ruột nên được tính đến trong các chẩn đoán khác nhau đối với bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin mà có đau bụng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan tới liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có thể tăng nguy cơ phù mạch khi đang dùng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin.

Các phản ứng dạng phản vệ

Điều trị giải cảm ứng: Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin trong thời gian điều trị giải cảm ứng với nọc côn trùng cánh màng đã có những phản ứng dạng phản vệ đe doạ đến tính mạng. Trên cùng bệnh nhân đó, các phản ứng này đã hết khi ngừng tạm thời các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin, nhưng nó lại xuất hiện khi vô tình dùng lại.

Lọc LDL: Các bệnh nhân đang được lọc lipoprotein tỷ trọng thấp qua cột hấp thu dextransulfat khi được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin đã được báo cáo là có những phản ứng dạng phản vệ.

Thảm tách máu: Các băng chứng lâm sàng đã cho thấy rằng các bệnh nhân được thảm tách máu mà sử dụng loại màng dòng cao (như là màng polyacrylonitril) có thể có những

phản ứng dạng phản vệ khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Nên tránh sự phối hợp này, hoặc bằng việc sử dụng thuốc hạ huyết áp thay thế khác hoặc sử dụng màng thay thế khác để thẩm tách máu.

Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin (RAS): Chẹn đồng thời RAS bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE) hoặc aliskiren liên quan đến việc tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Không nên sử dụng thường xuyên biện pháp phối hợp các chất tác dụng trên RAS, chỉ sử dụng biện pháp này cho những trường hợp cá biệt, kết hợp theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali huyết (Xem mục 4.3 Chống chỉ định)

Tụt huyết áp: Tụt huyết áp có triệu chứng hiếm khi được quan sát thấy ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng được điều trị bằng quinapril nhưng là một hậu quả có thể của việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin trên các bệnh nhân mất muối/ thèm tích tuần hoàn như những bệnh nhân trước đây được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, những người ăn chế độ kiêng muối hay những người đang được thẩm tách.

Những bệnh nhân đã dùng thuốc lợi tiểu rồi khi bắt đầu điều trị bằng quinapril có thể xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng. Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, cần ngừng thuốc lợi tiểu trong hai đến ba ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. Nếu huyết áp không được kiểm soát với một mình quinapril, cần sử dụng lại thuốc lợi tiểu. Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu sử dụng quinapril với liều khởi đầu thấp. (Xem mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

Ở những bệnh nhân có suy tim xung huyết, những người có nguy cơ tụt huyết áp thái quá, điều trị bằng quinapril nên được bắt đầu với liều được khuyến cáo dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ trong hai tuần đầu của đợt điều trị và bắt cứ khi nào cần tăng liều quinapril.

Nếu xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng, bệnh nhân cần được đặt ở vị trí nằm ngửa và nếu cần thiết, truyền dung dịch nước muối sinh lý theo đường tĩnh mạch. Tụt huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định đối với việc tiếp tục dùng quinapril, tuy nhiên, cần xem xét sử dụng liều thấp hơn của quinapril hay bất kỳ một ~~thuốc~~ ^{thuốc} lợi tiểu dùng phối hợp nào nếu hiện tượng trên xuất hiện.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt: Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hiếm khi có liên quan tới việc mất bạch cầu hạt và ức chế tuỷ xương ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, nhưng gấp với tần suất nhiều hơn ở các bệnh nhân có suy thận, đặc biệt nếu họ có đồng thời bệnh mạch collagen.

Mất bạch cầu hạt hiếm khi được báo cáo trong quá trình điều trị bằng quinapril. Cũng như các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khác, cần theo dõi số lượng bạch cầu ở các bệnh nhân có bệnh mạch collagen và/hoặc bệnh thận.

Bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh: Xem mục 4.6 Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.

Suy giảm chức năng thận: Do việc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, nên có thể dự đoán tới khả năng có thay đổi chức năng thận ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Ở những bệnh nhân có suy tim nặng, ở những người này chức năng thận của họ có thể phụ

thuộc vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin, bao gồm cả quinapril, có thể liên quan tới giảm niệu và/hoặc nito urê huyết (BUN) tiến triển và hiếm gặp suy thận cấp và/hoặc tử vong (xem mục 4.8 Tác dụng không mong muốn).

Thời gian bán huỷ của quinaprilat bị kéo dài khi độ thanh thải creatinin giảm. Cần sử dụng liều khởi đầu thấp của quinapril ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút (xem mục 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng). Liều dùng của các bệnh nhân này sau đó được điều chỉnh tăng lên dựa trên đáp ứng điều trị, và chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ mặc dù các nghiên cứu hiện có không cho thấy rằng quinapril có khả năng làm suy giảm thêm chức năng thận.

Ở một vài bệnh nhân có tăng huyết áp hay suy tim nhưng không có bệnh mạch máu thận tồn tại từ trước một cách rõ ràng, đã có hiện tượng tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết tương, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi quinapril được sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu. Nó thường xuất hiện nhiều hơn ở các bệnh nhân có suy thận từ trước. Cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc quinapril.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, quan sát thấy sự tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết tương ở vài bệnh nhân sau khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Sự tăng này phần lớn thường trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin và/hoặc thuốc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này cần theo dõi chức năng thận trong vài tuần của đợt điều trị (xem mục 4.8 Tác dụng không mong muốn).

Suy giảm chức năng gan: Cần phải sử dụng thận trọng quinapril khi phối hợp với thuốc lợi tiểu ở các bệnh nhân có suy giảm chức năng gan hay bệnh gan tiến triển, vì những sự thay đổi nhỏ về cân bằng dịch và chất điện giải có thể làm bùng phát hôn mê gan. Chuyển hóa quinapril thành quinaprilat thường phụ thuộc vào men esterase của gan. Nồng độ của quinaprilat bị giảm ở các bệnh nhân có xơ gan do rượu do giảm quá trình khử este của quinapril.

Tăng kali máu và các thuốc lợi tiểu giữ kali: Cũng như những thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khác, những bệnh nhân khi sử dụng quinapril đơn độc cũng có thể gặp phải tăng nồng độ kali trong huyết tương. Khi sử dụng phối hợp, quinapril có thể làm giảm hiện tượng mất kali do thuốc lợi tiểu thiazid. Quinapril chưa được nghiên cứu điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali. Do nguy cơ của việc tăng cường thêm sự tăng nồng độ kali trong huyết tương, nên khởi đầu thận trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết của bệnh nhân khi điều trị phối hợp quinapril với thuốc lợi tiểu giữ kali (xem phần tụt huyết áp ở trên và mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

Tut đường huyết và đái tháo đường: Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có liên quan tới hạ đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường đang sử dụng insulin hay các thuốc hạ đường huyết đường uống khác, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân đái tháo đường.

Ho: ho đã được báo cáo là có liên quan tới việc sử dụng quinapril. Đặc tính chung là ho khan, kéo dài và tự hết sau khi ngừng điều trị. Ho do thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin cần được xem như là một phần của chuẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê : Cần thận trọng ở các bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật lớn hay gây mê do các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin đã chứng minh là ngăn cản sự hình thành angiotensin II thứ phát sau khi giải phóng renin bù trừ. Điều này có thể dẫn tới tụt huyết áp, có thể được điều trị bằng truyền dịch.

Thông tin cho bệnh nhân:

Mang thai: Không dùng quinapril cho phụ nữ mang thai, dự định có thai, hoặc có thể có thai và những phụ nữ không dùng biện pháp tránh thai thích hợp do các tác dụng tiềm tàng của thuốc có thể gây tổn thương nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong đối với bào thai đang phát triển (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, tử vong/tử vong và thương tật ở trẻ sơ sinh).

Phù mạch: Phù mạch, bao gồm phù thanh quản có thể xuất hiện đặc biệt là sau liều đầu tiên của quinapril. Các bệnh nhân cần được tư vấn rằng nếu có bất cứ dấu hiệu hay triệu chứng nào gợi ý có phù mạch xuất hiện (như là phù ở mặt, các chi, mắt, môi, lưỡi, khó nuốt hay khó thở), họ cần phải ngừng sử dụng quinapril ngay lập tức và hỏi ý kiến bác sĩ.

Tụt huyết áp: Các bệnh nhân cần được cảnh báo phải báo cáo tình trạng choáng váng, đặc biệt trong vài ngày đầu tiên điều trị với quinapril. Các bệnh nhân nên được khuyến cáo là nếu xuất hiện ngất, không nên dùng thuốc nếu chưa hỏi ý kiến của bác sĩ.

Tất cả các bệnh nhân cần được cảnh báo rằng, ăn, uống không đủ nước, ra mồ hôi quá nhiều, hay mất nước có thể dẫn đến tụt huyết áp thái quá do giảm thể tích dịch. Các nguyên nhân khác làm giảm thể tích tuần hoàn như là nôn hay ỉa chảy cũng có thể dẫn đến tụt huyết áp, các bệnh nhân cần hỏi ý kiến bác sĩ.

Tăng kali máu: Các bệnh nhân cần được khuyến cáo không sử dụng các chế phẩm bổ sung kali hay những chất thay thế muối có chứa kali mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Giảm bạch cầu trung tính: Các bệnh nhân cần được khuyến cáo để báo cáo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm trùng (viêm họng, sốt) vì đó có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu trung tính.

Phẫu thuật/gây mê: Các bệnh nhân có kế hoạch phẫu thuật và hoặc gây mê cần được báo cho bác sĩ là họ đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin .

Ghi chú: Cũng như nhiều thuốc khác, cần bảo đảm những lời khuyên chính xác cho các bệnh nhân đang được điều trị bằng quinapril. Thông tin này nhằm mục đích để sử dụng thuốc này an toàn và hiệu quả. Nó không cho thấy hết tất cả những tác dụng mong muốn hay những tác dụng bất lợi có thể có của thuốc này.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tetracyclin và các thuốc khác có tương tác với magnezi: Dùng tetracyclin với quinapril làm giảm sự hấp thu của tetracyclin khoảng 28% đến 37% các đối tượng. Giảm hấp thu là do sự có mặt của magnesi carbonat là tá dược trong công thức của quinapril. Sự tương tác này nên được xem xét khi kê đơn đồng thời quinapril và tetracyclin.

Lithium: Tăng nồng độ lithium trong huyết tương và triệu chứng ngộ độc lithium đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời lithium và thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin do tác dụng làm mất natri của các thuốc này. Nên thận trọng khi sử dụng phối

hợp các thuốc này và cần theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết tương. Nếu sử dụng đồng thời với cả thuốc lợi tiểu, nó có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc với lithium.

Các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2: Trên bệnh nhân cao tuổi, giảm khối lượng dịch thể (bao gồm cả những người đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, dùng đồng thời NSAIDs (bao gồm chất ức chế COX-2 chọn lọc) và thuốc ức chế men chuyển (bao gồm quinapril) có thể làm tổn thương chức năng thận bao gồm suy thận cấp. Các tác dụng này thường có thể hồi phục được. Cần định kỳ theo dõi chức năng thận trên bệnh nhân dùng đồng thời quinapril và NSAIDs.

Tác dụng hạ áp của thuốc ức chế men chuyển (bao gồm quinapril) có thể bị giảm do NSAIDs.

Các thuốc ức chế mTOR hoặc DPP-IV: Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc ức chế mTOR (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế mTOR hoặc thuốc ức chế DPP-IV ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin.

Các thuốc khác: Không có sự tương tác về mặt được động học có ý nghĩa lâm sàng xuất hiện khi sử dụng quinapril với propranolol, hydrochlorothiazid, digoxin hay cimetidin.

Tác dụng chống đông của liều warfarin duy nhất (được đo bởi thời gian prothrombin) không bị thay đổi đáng kể khi sử dụng đồng thời với quinapril hai lần một ngày.

Sử dụng đồng thời các liều 10 mg của atorvastatin với liều 80 mg của quinapril không làm thay đổi đáng kể các thông số về được động học ở trạng thái hằng định của atorvastatin.

Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu: Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân mới sử dụng các thuốc lợi tiểu gần đây, có thể thỉnh thoảng có sự giảm thái quá của huyết áp sau khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. Tác dụng gây tụt huyết áp sau liều đầu tiên của quinapril có thể được hạn chế tối đa bằng việc ngừng thuốc lợi tiểu vài ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu của quinapril nên được giảm xuống. Ở các bệnh nhân mà phải tiếp tục điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần có sự giám sát y tế cho đến hai giờ sau khi sử dụng liều đầu tiên của quinapril (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng).

Các thuốc làm tăng kali huyết: Quinapril là một thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có khả năng làm giảm nồng độ của aldosteron, điều này có thể dẫn tới việc giữ kali. Do đó, cần điều trị thận trọng và có các biện pháp theo dõi thích hợp nồng độ kali trong huyết tương khi sử dụng phối hợp quinapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, triamteren, hay amilorid), các chế phẩm bổ sung kali, hay các chất thay thế muối có chứa kali. (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.)

Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin (RAS): Chẹn đồng thời hệ renin-angiotensin do dùng các thuốc chẹn thụ thể angiotensin với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hoặc aliskiren có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp,

chức năng thận và điện giải ở bệnh nhân dùng quinapril và các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin.

Không dùng quinapril kết hợp với aliskiren trên bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²), bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mMol/L) hoặc bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục 4.3 Chống chỉ định).

Không dùng quinapril kết hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE) khác trên bệnh nhân bị bệnh tiêu đường có tổn thương cơ quan đích, bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²), bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mMol/L) hoặc bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục 4.3 Chống chỉ định)

4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Mang thai:

Chống chỉ định quinapril ở phụ nữ có thai (xem mục 4.3 Chống chỉ định). Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có thể gây thương tật và tử vong ở bào thai và trẻ sơ sinh. Khi phụ nữ đang điều trị bằng quinapril mà có thai thì phải ngừng dùng thuốc.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin có thể tăng nguy cơ dị tật hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Cũng có các báo cáo về sinh non, hạ huyết áp, rối loạn hệ thống thận (bao gồm suy thận), giảm sản sọ, chứng ít dịch ối, co cứng chi, dị dạng sọ và mặt, phát triển giảm sản phổi, phát triển bất thường trong tử cung, ống động mạch mờ, bào thai tử vong và/hoặc chết ở trẻ mới sinh liên quan tới mẹ dùng các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Bệnh nhân và bác sĩ cần nhận thức rằng chứng ít dịch ối có thể không xảy ra cho đến sau khi bào thai có tổn thương không hồi phục được duy trì liên tục.

Trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khi trong bụng mẹ cần được quan sát kỹ về hạ huyết áp, thiếu niệu, và tăng kali huyết. Nếu thiếu niệu xuất hiện, cần chăm sóc trực tiếp để hỗ trợ về huyết áp và truyền dịch thận.

Phụ nữ cho con bú:

Quinapril được tiết vào sữa mẹ ở nồng độ giới hạn. Do vậy, cần thận trọng khi chỉ định quinapril cho phụ nữ cho con bú.

4.7 Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Khả năng tham gia vào các hoạt động như điều khiển máy móc và mô tô, có thể bị giảm sút đặc biệt trong thời gian đầu của đợt điều trị với quinapril.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Quinapril đã được đánh giá về độ an toàn trên 4960 đối tượng và bệnh nhân và đều được dung nạp tốt. Trong số này, 3203 bệnh nhân bao gồm 655 bệnh nhân cao tuổi, đã tham gia vào trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Quinapril cũng đã được đánh giá về độ

an toàn khi sử dụng lâu dài ở trên 1400 bệnh nhân được điều trị trong thời gian 1 năm hoặc dài hơn.

Các tác dụng phụ gặp phải thường là nhẹ hoặc thoáng qua. Các tác dụng phụ thường gặp nhất ở trên lâm sàng trong các thử nghiệm có đối chứng là đau đầu (7,2%), choáng váng (5,5%), ho (3,9%), mệt mỏi (3,5%), viêm mũi (3,2%), buồn nôn và/hoặc nôn (2,8%) và đau cơ (2,2%). Cần chú ý rằng, đặc tính chung là, ho và ho khan kéo dài và tự hết sau khi dừng điều trị.

Tỷ lệ ngừng điều trị do các tác dụng phụ là 5,3% ở các bệnh nhân điều trị bằng quinapril trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Các tác dụng phụ gặp phải xuất hiện ở ≥ 1% bệnh nhân trong số 3203 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, những bệnh nhân này được điều trị bằng quinapril có hay không dùng kèm theo với thuốc lợi tiểu, được trình bày dưới đây. Tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải ở tiêu nhóm 655 bệnh nhân ≥ 65 tuổi được đưa ra để so sánh. Tiêu nhóm 2005 bệnh nhân, những người được điều trị đơn độc bằng quinapril cho tăng huyết áp ở trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, cũng được trình bày.

Phần trăm bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng.

Tác dụng phụ	Quinapril ±%	Thuốc lợi tiểu	Đơn trị liệu	Placebo
	Tổng cộng N = 3203*	≥ 65 tuổi N = 655	% N= 2005**	% N= 579**
Đau đầu	7,2	4,0	8,1	16,9
Choáng váng	5,5	6,6	4,1	4,3
Ho	3,9	4,1	3,2	1,4
Mệt mỏi	3,5	3,5	3,2	2,1
Buồn nôn và/hoặc nôn	2,8	3,8	2,3	2,6
Đau cơ	2,2	1,2	1,7	3,3
Đi ngoài	2,0	2,4	1,9	1,0
Đau ngực	2,0	1,8	1,2	1,9
Đau bụng	1,9	1,8	2,0	2,2
Khó tiêu	1,6	1,2	1,9	1,2
Khó thở	1,5	2,3	0,9	0,5
Đau lưng	1,4	1,7	1,3	1,0
Viêm họng	1,3	0,5	1,5	1,9
Mất ngủ	1,3	0,8	1,3	0,7
Tụt huyết áp	1,1	1,8	1,0	0,0
Dị cảm	1,1	0,9	1,0	0,9

* Bao gồm 454 bệnh nhân được điều trị suy tim xung huyết

** Bao gồm các bệnh nhân chỉ được điều trị tăng huyết áp.

Các tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng có khả năng, có thể hay chắc chắn có liên quan đến, hay có mối liên quan không chắc chắn tới điều trị xuất hiện trong khoảng 0,5% đến < 1% (ngoại trừ như đã ghi chú) trong số các bệnh nhân được điều trị bằng quinapril (có kèm hay không kèm theo thuốc lợi tiểu) trong các thử nghiệm có đối chứng hay không có đối chứng và các tác dụng phụ gặp phải ít hơn ở trong các thử nghiệm lâm sàng hay các tác dụng phụ xuất hiện sau khi thuốc đã đưa ra thị trường (được đánh dấu *) bao gồm:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu tan máu*, chứng giảm tiêu cầu*

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ*

Rối loạn tâm thần: trầm cảm, căng thẳng

Rối loạn hệ thần kinh: ngủ gà, chóng mặt

Rối loạn mắt: giảm thị lực

Rối loạn tim: cơn đau thắt ngực, đánh trống ngực, tim đập nhanh

Rối loạn mạch: hạ huyết áp tư thế*, ngất*, giãn mạch

Rối loạn hệ tiêu hóa: khô miệng hoặc họng, đầy hơi, viêm tụy*

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc*, viêm da tróc mẩn*, tăng tiết mồ hôi, bệnh pemphigut, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng*, ngứa, phát ban

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: chứng đau khớp

Rối loạn thận và tiết niệu: nhiễm trùng đường tiêu (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Rối loạn hệ sinh sản và vú: bất lực

Rối loạn bẩm sinh, có tính chất gia đình và di truyền: xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.

Rối loạn toàn thân và tai nạn dùng thuốc: phù (ngoại vi và toàn thân)

Các tác dụng phụ hiếm gặp: Phù mạch* (0,1%) đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng quinapril (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trong khi ít gặp với quinapril, viêm phổi tăng bạch cầu eosin*, viêm gan đã được báo cáo ở các thuốc ức chế men chuyển đổi angiotensin khác.

Kết quả xét nghiệm sinh hoá lâm sàng:

Mất bạch cầu hạt và giảm bạch cầu trung tính hiếm khi được báo cáo (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Tăng Kali máu: (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Creatinin và nitơ urê huyết (BUN): tăng 2% nồng độ creatinin huyết tương và 2% nitơ urê huyết (BUN) ($> 1,25$ lần giới hạn trên của mức bình thường) được quan sát thấy ở các bệnh nhân được điều trị quinapril đơn độc. Sự tăng này thường trở lại bình thường nếu tiếp tục điều trị (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

4.9 Quá liều

Liều gây tử vong 50% (LD_{50}) của quinapril ở chuột nhắt và chuột bạch nằm trong khoảng 1440 đến 4280 mg/kg.

Hiện chưa có những thông tin cụ thể về điều trị quá liều với quinapril. Biểu hiện lâm sàng chắc chắn nhất là các triệu chứng do tụt huyết áp nặng, mà thường được điều trị bằng cách truyền bổ sung thể tích tuân hoàn bằng đường tĩnh mạch.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ phù hợp với điều trị thường qui.

Thâm tách máu và thâm tách phúc mạc có ít tác dụng lên sự đào thải của quinapril và quinaprilat.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Quinapril hydrochlorid là muối của quinapril, ethyl ester của thuốc úc ché men chuyển dạng angiotensin không có nhóm sulfhydryl, quinaprilat.

Dùng quinapril từ 10 mg đến 40 mg cho các bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa dẫn đến sự giảm huyết áp ở cả tư thế ngồi và đứng với sự ảnh hưởng tối thiểu trên nhịp tim. Tác dụng hạ huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ với tác dụng tối đa thường đạt được trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống. Trên một số bệnh nhân, để đạt được tác dụng hạ áp tối đa có khi phải cần đến 2 tuần điều trị. Ở các liều được khuyến cáo, tác dụng hạ áp được duy trì ở hầu hết các bệnh nhân trong suốt khoảng cách liều 24 giờ và tiếp tục duy trì trong quá trình điều trị lâu dài.

Đánh giá về huyết động học ở các bệnh nhân tăng huyết áp đã cho thấy rằng sự giảm huyết áp do quinapril đi kèm với sự giảm sức cản ngoại vi tổng cộng và sức cản mạch thận với rất ít hay không có thay đổi về nhịp tim, chỉ số tim, dòng máu đến thận, mức lọc cầu thận và phân suất lọc.

Điều trị phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và hoặc thêm nhóm chẹn β làm tăng cường tác dụng hạ áp của quinapril, làm cho tác dụng hạ huyết áp lớn hơn khi các thuốc này được sử dụng riêng rẽ.

Tác dụng điều trị có thể là giống nhau ở cả người cao tuổi (≥ 65 tuổi) và những người trẻ tuổi hơn, được sử dụng cùng với liều lượng hàng ngày, mà không làm tăng tác dụng phụ ở người cao tuổi.

Sử dụng quinapril cho bệnh nhân suy tim xung huyết làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi, huyết áp động mạch trung bình, huyết áp tâm thu và tâm trương, áp lực mao mạch phổi, và làm tăng cung lượng tim.

Ở 149 bệnh nhân đang trải qua phẫu thuật bắc cầu mạch vành chọn lọc, điều trị bằng quinapril 40 mg làm giảm tỷ lệ các biến cố thiếu máu cục bộ sau phẫu thuật so với placebo trong vòng 1 năm theo dõi.

Ở các bệnh nhân đã có bệnh động mạch vành, nhưng không có tăng huyết áp hay suy tim rõ ràng, quinapril làm cải thiện chức năng nội mạc bất thường được đo bởi động mạch vành và động mạch cánh tay.

Quinapril làm tăng cường chức năng nội mạc bởi cơ chế dẫn đến sự tăng nồng độ của nitric oxid. Suy giảm chức năng nội mạc được xem là một cơ chế sinh lý bệnh nền quan trọng trong bệnh động mạch vành (CAD). Ý nghĩa lâm sàng của việc cải thiện chức năng nội mạc còn chưa được thiết lập.

Cơ chế tác dụng

Quinapril nhanh chóng được khử este để trở thành quinaprilat (quinapril diacid, chất chuyển hóa chủ yếu), chất này ở các nghiên cứu trên người và động vật là một chất úc ché

mạnh mẽ men chuyển dạng angiotensin. Men chuyển dạng angiotensin là peptidyl dipeptidase mà xúc tác sự chuyển đổi của angiotensin I thành chất gây co mạch angiotensin II, chất này liên quan tới sự điều hoà và chức năng của mạch máu thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm kích thích bài tiết aldosteron bởi tuyến vỏ thượng thận. Cơ chế tác dụng của quinapril trên người và động vật là do ức chế hoạt tính men chuyển dạng angiotensin trong tuần hoàn và trong mô, do đó làm giảm tác dụng co mạch và sự bài tiết aldosteron. Loại bỏ sự điều hoà ngược của angiotensin II trên việc bài tiết renin, dẫn đến làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA).

Trong khi cơ chế tác dụng chủ yếu của tác dụng hạ huyết áp được cho là thông qua hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, quinapril cho tác dụng hạ áp thậm chí ở cả bệnh nhân có tăng huyết áp mà nồng độ renin thấp. Đơn trị liệu bằng quinapril là phương pháp hạ huyết áp có hiệu quả ở tất cả các chủng tộc được nghiên cứu, mặc dù nó có ít hiệu quả hơn đôi chút ở các bệnh nhân da đen (thông thường nổi trội ở nhóm có renin thấp) so với nhóm bệnh nhân không da đen. Men chuyển dạng angiotensin giống như kininase II, một men làm thoái giáng bradykinin, một chất giãn mạch peptid mạnh, liệu có làm tăng nồng độ của bradykinin, một chất có vai trò trong tác dụng điều trị của quinapril hay không vẫn còn đang được làm rõ.

Ở các nghiên cứu trên động vật, tác dụng hạ áp của quinapril kéo dài hơn tác dụng ức chế men chuyển dạng angiotensin trong tuần hoàn, ngược lại việc ức chế men chuyển dạng angiotensin ở mô có tương quan chặt chẽ hơn với thời gian của tác dụng hạ áp.

Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin, bao gồm cả quinapril, có thể làm tăng cường độ nhạy cảm với insulin.

5.2 Các đặc tính dược động học

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương của quinapril đạt được trong vòng 1 giờ. Dựa trên việc tìm thấy của quinapril và chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu, mức độ hấp thu là xấp xỉ 60%. 38% lượng quinapril uống vào được chuyển hóa thành dạng quinaprilat trong tuần hoàn. Quinapril có thời gian bán huỷ trong huyết tương khoảng 1 giờ. Nồng độ tối đa của quinaprilat trong huyết tương đạt được trong khoảng 2 giờ sau khi uống quinapril. Quinaprilat được đào thải chủ yếu qua sự bài tiết của thận và có thời gian bán huỷ tích luỹ hiệu quả khoảng 3 giờ. Khoảng 97% quinapril hoặc quinaprilat lưu hành trong huyết tương ở dạng gắn kết với protein.

Ở các bệnh nhân bị suy thận, thời gian bán thải của quinaprilat tăng lên khi độ thanh thải creatinin giảm xuống. Các nghiên cứu về dược động học ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm tách máu di động dài ngày hoặc đang được thẩm tách phúc mạc di động, liên tục cho thấy rằng thẩm tách có rất ít tác dụng trên sự đào thải của quinapril và quinaprilat. Có mối tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải của quinaprilat trong huyết tương và độ thanh thải creatinin. Sự đào thải quinaprilat cũng bị giảm ở các bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) và tương quan chặt chẽ với chức năng thận (xem mục 4.2 **Liều dùng và phương pháp sử dụng**)

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy rằng quinapril và chất chuyển hóa của nó không đi qua hàng rào máu não.

Đặc tính dược động học ở bệnh nhân cao tuổi:

Ở các bệnh nhân cao tuổi, có sự tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh của quinaprilat so với các bệnh nhân trẻ tuổi, điều này có thể có liên quan tới việc giảm chức năng thận hơn là với bản thân tuổi. Trong các nghiên cứu có đối chứng và không có đối chứng, trong đó 21% bệnh nhân là ≥ 65 tuổi, không có sự khác biệt tổng thể nào về hiệu quả hay độ an toàn được quan sát giữa các bệnh nhân cao tuổi và các bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên sự nhạy cảm hơn đối với vài bệnh nhân cao tuổi không thể bị loại trừ.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư, gây đột biến, làm giảm chức năng sinh sản

Quinapril hydrochlorid không có khả năng sinh ung thư ở chuột nhắt và chuột bạch khi được dùng với các liều lên tới 75 hoặc 100 mg/kg/ngày (50 - 60 lần liều hàng ngày tối đa ở người một cách tương ứng) trong 104 tuần. Cả quinapril và quinaprilat không gây đột biến trong phép thử vi khuẩn Ames có hay không có tăng hoạt tính chuyển hoá. Quinapril cũng đồng thời âm tính trong các nghiên cứu về độc tính học trên di truyền sau đây: Nghiên cứu về gây đột biến điểm tế bào động vật có vú trên *in vitro*, trao đổi nhiễm sắc tử chi em ở tế bào động vật có vú được nuôi cấy, xét nghiệm vi nhân ở chuột nhắt, sai lệch nhiễm sắc thể trên *in vitro* với tế bào phổi được nuôi cấy V79, và một nghiên cứu về di truyền học tế bào trên *in vivo* với tủy xương chuột bạch. Không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng thụ tinh hay chức năng sinh sản ở chuột với các liều lên tới 100 mg/kg/ngày (60 lần liều hàng ngày tối đa ở người).

Không có tác dụng độc trên phôi thai hay gây quái thai được quan sát ở chuột với các liều của quinapril lên tới 300 mg/kg/ngày (180 lần liều hàng ngày tối đa ở người), mặc dù quan sát thấy độc tính trên động vật mẹ ở liều 150 kg/ngày. Trọng lượng cơ thể của động vật con bị giảm ở chuột bạch mẹ được điều trị ở giai đoạn cuối của thai kỳ và trong thời gian cho con bú với các liều ≥ 25 mg/kg/ngày. Quinapril không gây quái thai ở thỏ, tuy nhiên như đã được biết với các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khác, độc tính trên động vật mẹ và độc tính trên phôi thai đã được quan sát trên vài loài thỏ với các liều lần lượt tương ứng là 0,5 mg/kg/ngày và 1 mg/kg/ngày.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Magnesi carbonat heavy, lactose monohydrat, gelatin, crospovidon, magnesi stearat, opadry brown OY-5-9020G và sáp candellila.

6.2 Tương kỵ

Không có.

6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 7 vỉ x 14 viên nén bao phim.

LPD Title : Quinapril

LPD Date: Mar 06, 2015

Country: Vietnam

Reference CDS : version 9.0 Reference CDS Date : 20 Sep 2013

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức.

® Nhãn hiệu đã đăng ký.

LPD date: Mar 06, 2015.

Reference CDS date: September 20, 2013.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số 3869 / QLD-ĐK
V/v thay đổi hướng dẫn sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 17 tháng 3 năm 2016

Kính gửi: Pfizer (Thailand) Ltd..

Địa chỉ: United Center Building, Floor 36, 37, 38 and 42, 323 Silom Road, Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand.

Ngày 23/11/2015, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 20/11/2015 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận 1577/TĐNN) về việc thay đổi nội dung hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/05/2008 của Bộ Y tế về Hướng dẫn ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Accupril, số đăng ký: VN-19302-15.

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với tờ hướng dẫn sử dụng cũ của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (ĐH).



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ
(phản loại bỏ được **gạch ngang**)

**TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
CỦA THUỐC ACCUPRIL (SĐK: VN-19302-15)**



**LÝ DO THAY
ĐỔI**

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phản loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phản thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng)	LÝ DO THAY ĐỔI
Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn. ... Thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào. Tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin. ... Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em. ...	Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ ... Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. ... Để xa tầm tay trẻ em. ...	Sửa lỗi dịch thuật
4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG ...	4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG ...	
4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng Điều trị tăng huyết áp: Đơn trị liệu: Khuyến cáo liều khởi đầu của quinapril ở các bệnh nhân không sử dụng thuốc lợi tiểu là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần. Tuỳ thuộc vào đáp ứng lâm sàng, liều dùng của bệnh nhân có thể được chỉnh liều (bằng cách dùng gấp đôi liều) đến liều duy trì 20 mg/ngày hoặc 40 mg/ngày, thường dùng một lần trong ngày hoặc được chia thành hai lần bằng nhau trong ngày ... Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Trên những bệnh nhân	4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng Điều trị tăng huyết áp: Đơn trị liệu: Khuyến cáo liều khởi đầu của quinapril ở các bệnh nhân không sử dụng thuốc lợi tiểu là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần. Tuỳ thuộc vào đáp ứng lâm sàng, liều dùng của bệnh nhân có thể được chỉnh liều (bằng cách dùng gấp đôi liều) đến liều duy trì 20 mg/ngày hoặc 40 mg/ngày, thường dùng một lần trong ngày hoặc được chia thành hai lần bằng nhau trong ngày ... Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Trên những bệnh nhân	Sửa lỗi dịch thuật

<p>phải tiếp tục điều trị kết hợp với một thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril là 5 mg, sau đó nên được chuẩn liều (theo mô tả ở mục đơn trị liệu) để có được đáp ứng tối ưu. (Xem thêm mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).</p> <p><u>Điều trị suy tim xung huyết:</u></p> <p>... Nếu liều khởi đầu của quinapril được dung nạp tốt, bệnh nhân có thể được chuẩn liều tối liều có hiệu quả, thông thường là 10 mg/ngày đến 40 mg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau trong điều trị phối hợp.</p> <p>...</p>	<p>phải tiếp tục điều trị kết hợp với một thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril là 5 mg, sau đó nên được chỉnh liều (theo mô tả ở mục đơn trị liệu) để có được đáp ứng tối ưu. (Xem thêm mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).</p> <p><u>Điều trị suy tim xung huyết</u></p> <p>... Nếu liều khởi đầu của quinapril được dung nạp tốt, bệnh nhân có thể được chỉnh liều tối liều có hiệu quả, thông thường là 10 mg/ngày đến 40 mg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau trong điều trị phối hợp.</p> <p>...</p>	
<p><u>Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân cao tuổi:</u></p> <p>Yếu tố tuổi dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của quinapril. Do đó, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril ở những bệnh nhân cao tuổi là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần sau đó chuẩn liều để có được đáp ứng tối ưu.</p> <p>...</p>	<p><u>Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân cao tuổi</u></p> <p>Yếu tố tuổi dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của quinapril. Do đó, liều khởi đầu khuyến cáo của quinapril ở những bệnh nhân cao tuổi là 10 mg/lần, mỗi ngày một lần sau đó chỉnh liều để có được đáp ứng tối ưu.</p> <p>...</p>	<p><i>Phản</i></p>
<p>4.3 Chống chỉ định</p> <p>...</p> <p>Không dùng quinapril phối hợp với aliskiren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trên bệnh nhân đái tháo đường. • trên bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²) <p>...</p>	<p>4.3 Chống chỉ định</p> <p>...</p> <p>Không dùng quinapril phối hợp với aliskiren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trên bệnh nhân đái tháo đường. • trên bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (tốc độ lọc cầu thận [glomerular filtration rate, hay GFR] <60 mL/phút/1,73 m²) <p>...</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>
<p>4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p><u>Phù mạch đầu và cổ</u></p> <p>...</p>	<p>4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p><u>Phù mạch đầu và cổ</u></p> <p>...</p>	<p>- Bổ sung thông tin về cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.</p>

Đã có báo cáo là các bệnh nhân da đen khi sử dụng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với những bệnh nhân không da đen. Cũng cần ghi nhớ là trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, các thuốc úc chế men chuyển có tác dụng trên huyết áp ở **người** da đen kém hơn là trên **người** không da đen. Tỷ lệ phù mạch ở các bệnh nhân da đen và không da đen trong quá trình điều trị bằng quinapril đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng mờ, lớn, đánh giá hiệu quả của quinapril trong việc kiểm soát huyết áp. Ở một nghiên cứu, trong đó 1656 bệnh nhân da đen và 10583 bệnh nhân không da đen đã được đánh giá, tỷ lệ phù mạch, không kể đến có liên quan đến điều trị quinapril hay không là 0,3% ở **người** da đen và 0,39% ở **người** không da đen, trong một nghiên cứu khác, (1443 bệnh nhân da đen và 9300 bệnh nhân không da đen) tỷ lệ phù mạch lần lượt là 0,55% ở **người** da đen và 0,17% ở **người** không da đen.

...

Các phản ứng dạng phản vệ

...

Lọc LDL: Các bệnh nhân đang được lọc lipoprotein tỷ trọng thấp qua cột hấp thu dextran-sulfat khi được điều trị đồng thời với thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin đã được báo cáo là có những phản ứng dạng phản vệ.

...

Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin (RAS): Chẹn đồng thời **RAS** bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin (ACE) hoặc aliskiren liên quan đến việc tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu ...

Tụt huyết áp: Tụt huyết áp có triệu chứng hiểm khi được quan

Đã có báo cáo là các bệnh nhân da đen khi sử dụng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với những bệnh nhân không da đen. Cũng cần ghi nhớ là trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, các thuốc úc chế men chuyển có tác dụng trên huyết áp ở **bệnh nhân** da đen kém hơn là trên **bệnh nhân** không **phải** da đen. Tỷ lệ phù mạch ở các bệnh nhân da đen và **bệnh nhân** không **phải** da đen trong quá trình điều trị bằng quinapril đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng **nhẵn** mờ, lớn, đánh giá hiệu quả của quinapril trong việc kiểm soát huyết áp. Ở một nghiên cứu, trong đó 1656 bệnh nhân da đen và 10583 bệnh nhân không da đen đã được đánh giá, tỷ lệ phù mạch, không kể đến có liên quan đến điều trị quinapril hay không là 0,3% ở **bệnh nhân** da đen, và 0,39% ở **bệnh nhân** không **phải** da đen, trong một nghiên cứu khác, (1443 bệnh nhân da đen và 9300 bệnh nhân không **phải** da đen), tỷ lệ phù mạch lần lượt là 0,55% ở **bệnh nhân** da đen và 0,17% ở **bệnh nhân** không **phải** da đen.

...

Các phản ứng dạng phản vệ

...

Lọc lipoprotein tỷ trọng thấp: Các bệnh nhân đang được lọc lipoprotein tỷ trọng thấp (**LDL**) qua cột hấp thu dextran-sulfat khi được điều trị đồng thời với thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin đã được báo cáo là có những phản ứng dạng phản vệ.

...

Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin: Chẹn đồng thời **hệ renin-angiotensin (renin-angiotensin system, hay RAS)** bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin (ACE) hoặc aliskiren liên quan đến việc tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu ...

Tụt huyết áp: Tụt huyết áp có triệu chứng hiểm khi được quan

- Sửa lỗi dịch thuật

sát thấy ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng được điều trị bằng quinapril nhưng là một hậu quả **có thể** của việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin trên các bệnh nhân mất muối/ thè tích tuần hoàn như những bệnh nhân trước đây được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, những người ăn chế độ kiêng muối hay những người đang được thảm tách.

... Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, cần ngừng thuốc lợi tiểu trong **hai** đến **ba** ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril ...

Ở những bệnh nhân có suy tim xung huyết, những người có nguy cơ tụt huyết áp thái quá, điều trị bằng quinapril nên được bắt đầu với liều được khuyến cáo dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ trong **hai** tuần đầu của đợt điều trị và bắt cứ khi nào cần tăng liều quinapril.

...

Tăng kali máu và các thuốc lợi tiểu giữ kali: Cũng như những thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khác, những bệnh nhân khi sử dụng quinapril đơn độc cũng có thể gặp phải tăng nồng độ kali trong huyết tương. **Khi sử dụng phối hợp, quinapril có thể làm giảm hiện tượng mất kali do thuốc lợi tiểu thiazid. Quinapril chưa được nghiên cứu điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali.** Do nguy cơ của việc tăng cường thêm sự tăng nồng độ kali trong huyết tương, nên khởi đầu thận trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali **trong** huyết của bệnh nhân **khi điều trị phối hợp quinapril với thuốc lợi tiểu giữ kali** (xem phần tụt huyết áp ở trên và mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

...

Thông tin cho bệnh nhân

Mang thai: Không dùng quinapril cho phụ nữ mang thai, dự định có thai, hoặc có thể có thai và những phụ nữ không dùng

sát thấy ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng được điều trị bằng quinapril nhưng **có thể** là một hậu quả của việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin trên các bệnh nhân mất muối/ thè tích tuần hoàn như những bệnh nhân trước đây được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, những người ăn chế độ kiêng muối hay những người đang được thảm tách.

... Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, cần ngừng thuốc lợi tiểu trong **2** đến **3** ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril ...

Ở những bệnh nhân có suy tim xung huyết, những người có nguy cơ tụt huyết áp thái quá, điều trị bằng quinapril nên được bắt đầu với liều được khuyến cáo dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ trong **2** tuần đầu của đợt điều trị và bắt cứ khi nào cần tăng liều quinapril.

...

Tăng kali máu

Những bệnh nhân khi sử dụng quinapril đơn độc cũng có thể gặp phải tăng nồng độ kali trong huyết tương. Do nguy cơ của việc tăng cường thêm sự tăng nồng độ kali trong huyết tương, **khuyến cáo khi dùng thuốc phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali hay các thuốc khác được biết là tăng mức kali huyết**, nên khởi đầu thận trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết của bệnh nhân (**xem** mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Khi sử dụng phối hợp, quinapril có thể làm giảm hiện tượng giảm kali huyết do bị cảm ứng bởi thuốc lợi tiểu thiazid.

...

Thông tin cho bệnh nhân

Mang thai: Không dùng quinapril cho phụ nữ mang thai, dự định có thai, hoặc có thể có thai và những phụ nữ không dùng

<p>biện pháp tránh thai thích hợp do các tác dụng tiềm tàng của thuốc có thể gây tổn thương nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong đối với bào thai đang phát triển (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, tử vong/tử vong và thương tật ở trẻ sơ sinh).</p>	<p>biện pháp tránh thai thích hợp do các tác dụng tiềm tàng của thuốc có thể gây tổn thương nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong đối với bào thai đang phát triển (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh).</p>	
<p>4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>...</p> <p><u>Các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm chất ức chế chọn lọc COX-2:</u></p> <p>Trên bệnh nhân cao tuổi, giảm khối lượng dịch thê (bao gồm cả những người đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, dùng đồng thời NSAIDs (bao gồm chất ức chế COX-2 chọn lọc) và thuốc ức chế men chuyển (bao gồm quinapril) có thể làm tổn thương chức năng thận bao gồm suy thận cấp...</p> <p>...</p> <p><u>Các thuốc ức chế mTOR hoặc DPP-IV:</u></p> <p>...</p> <p><u>Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu</u></p> <p>...Ở các bệnh nhân mà phải tiếp tục điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần có sự giám sát y tế cho đến hai giờ sau khi sử dụng liều đầu tiên của quinapril (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng).</p>	<p>4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>...</p> <p><u>Các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2</u></p> <p>Trên bệnh nhân cao tuổi, giảm khối lượng dịch thê (bao gồm cả những người đang dùng thuốc lợi tiểu) hoặc bị tổn thương chức năng thận, dùng đồng thời thuốc kháng viêm không phải dạng steroid (NSAIDs) bao gồm chất ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2) chọn lọc và thuốc ức chế men chuyển (bao gồm quinapril) có thể làm tổn thương chức năng thận bao gồm suy thận cấp...</p> <p>...</p> <p><u>Các thuốc ức chế đích của rapamycin trên động vật có vú (mTOR) hoặc Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-IV):</u></p> <p>...</p> <p><u>Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu</u></p> <p>...Ở các bệnh nhân mà phải tiếp tục điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần có sự giám sát y tế cho đến 2 giờ sau khi sử dụng liều đầu tiên của quinapril (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng).</p>	<p>- Bổ sung thông tin về tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>- Sửa lỗi dịch thuật</p> <p><i>đ/c</i></p>
<p><u>Các thuốc làm tăng kali huyết:</u> Quinapril là một thuốc ức chế</p>	<p><u>Các thuốc làm tăng kali huyết</u></p>	

<p>men chuyển dạng angiotensin có khả năng làm giảm nồng độ của aldosteron, điều này có thể dẫn tới việc giữ kali. Do đó, cần điều trị thận trọng và có các biện pháp theo dõi thích hợp nồng độ kali trong huyết tương khi sử dụng phối hợp quinapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, triamteren, hay amilorid), các chế phẩm bổ sung kali, hay các chất thay thế muối có chứa kali. (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.).</p>	<p>Quinapril là một thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin có khả năng làm giảm nồng độ của aldosteron, điều này có thể dẫn tới việc giữ kali. Do đó, cần điều trị thận trọng và có các biện pháp theo dõi thích hợp nồng độ kali trong huyết tương khi sử dụng phối hợp quinapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, triamteren, hay amilorid), các chế phẩm bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác được biết làm tăng nồng độ kali trong huyết tương. (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương, việc sử dụng đồng thời thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin với sulfamethoxazol/trimethoprim có liên quan tới việc tăng cao kali huyết, điều này được cho là do trimethoprim. Vì vậy, khi dùng đồng thời quinapril và các sản phẩm có chứa trimethoprim cần phải thận trọng và có theo dõi nồng độ kali trong huyết thanh phù hợp.</p>	
<p><u>Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin (RAS):</u> Chẹn đồng thời hệ renin-angiotensin do dùng éae thuốc chẹn thụ thể angiotensin với thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin hoặc aliskiren có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu...</p> <p>...</p>	<p><u>Chẹn đồng thời hệ Renin-Angiotensin</u> Chẹn đồng thời hệ renin-angiotensin do dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin với thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin hoặc aliskiren có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu...</p> <p>...</p>	
<p>4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú</p> <p><u>Mang thai</u></p> <p>...</p> <p>...Cũng có các báo cáo về sinh non, hạ huyết áp, rối loạn hệ thống thận (bao gồm suy thận), giảm sản sọ, chứng ít dịch ối, co cứng chi, dị dạng sọ và mặt, phát triển giảm sản phổi, phát triển bất thường trong tử cung, ống động mạch mở, bào thai</p>	<p>4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú</p> <p><u>Mang thai</u></p> <p>...</p> <p>...Cũng có các báo cáo về sinh non, hạ huyết áp, rối loạn hệ thống thận (bao gồm suy thận), giảm sản sọ, chứng ít dịch ối, co cứng chi, dị dạng sọ và mặt, phát triển giảm sản phổi, phát triển bất thường trong tử cung, ống động mạch mở, tử vong ở</p>	<p>- Sửa lỗi dịch thuật</p>

<p>tử vong và/hoặc chết ở trẻ mới sinh liên quan tới mẹ dùng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. Bệnh nhân và bác sĩ cần nhận thức rằng chứng ít dịch ói có thể không xảy ra cho đến sau khi bào thai có tổn thương không hồi phục được duy trì liên tục.</p>	<p>bào thai và/hoặc ở trẻ mới sinh liên quan tới mẹ dùng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. Bệnh nhân và bác sĩ cần nhận thức rằng chứng ít dịch ói có thể không xảy ra cho đến sau khi bào thai có tổn thương không hồi phục được duy trì liên tục.</p>	
<p>4.8 Tác dụng không mong muốn</p> <p>...</p> <p>... Tỷ lệ tác dụng phụ gấp phải ở tiêu nhom 655 bệnh nhân <u>≥</u> 65 tuổi được đưa ra để so sánh. Tiêu nhom 2005 bệnh nhân, những người được điều trị đơn độc bằng quinapril cho tăng huyết áp ở trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, cũng được trình bày.</p> <p>...</p> <p><u>Các tác dụng phụ hiếm gặp:</u> Phù mạch* (0,1%) đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng quinapril (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trong khi ít gặp với quinapril, viêm phổi tăng bạch cầu eosin*, viêm gan đã được báo cáo ở các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin khác.</p> <p>...</p>	<p>4.8 Tác dụng không mong muốn</p> <p>...</p> <p>... Tỷ lệ tác dụng phụ gấp phải ở tiêu nhom 655 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được đưa ra để so sánh. Tác dụng phụ gấp phải ở tiêu nhom 2005 bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp bằng quinapril đơn độc trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng cũng được trình bày.</p> <p>...</p> <p><u>Các tác dụng phụ hiếm gặp:</u> Phù mạch* (0,1%) đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng quinapril (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trong khi ít gặp với quinapril, viêm phổi tăng bạch cầu eosin* và viêm gan đã được báo cáo ở các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin khác.</p> <p>...</p>	- Sửa lỗi dịch thuật
<p>4.9 Quá liều</p> <p>Liều gây tử vong 50% (LD_{50}) của quinapril ở chuột nhắt và chuột bạch nằm trong khoảng 1440 đến 4280 mg/kg.</p> <p>...</p>	<p>4.9 Quá liều</p> <p>Liều gây tử vong 50% (LD_{50}) của quinapril ở chuột nhắt và chuột bạch nằm trong khoảng 1440 mg/kg đến 4280 mg/kg.</p> <p>...</p>	- Sửa lỗi dịch thuật
<p>5. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC :</p> <p>5.1 Đặc tính dược lực học</p> <p>...</p> <p>... Tác dụng hạ huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ với tác dụng tối đa thường đạt được trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống ...</p>	<p>5. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC :</p> <p>5.1 Đặc tính dược lực học</p> <p>...</p> <p>... Tác dụng hạ huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ với tác dụng tối đa thường đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống ...</p>	- Sửa lỗi dịch thuật

<p>Đánh giá về huyết động học ở các bệnh nhân tăng huyết áp đã cho thấy rằng sự giảm huyết áp do quinapril đi kèm với sự giảm sức cản ngoại vi tổng cộng và sức cản mạch thận với rất ít hay không có thay đổi về nhịp tim, chỉ số tim, dòng máu đến thận, mức lọc cầu thận và phân suất lọc.</p> <p>...</p> <p>Sử dụng quinapril cho bệnh nhân suy tim xung huyết làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi, huyết áp động mạch trung bình, huyết áp tâm thu và tâm trương, áp lực mao mạch phổi, và làm tăng cung lượng tim.</p> <p>...</p> <p>Ở các bệnh nhân đã có bệnh động mạch vành, nhưng không có tăng huyết áp hay suy tim rõ ràng, quinapril làm cải thiện chức năng nội mạc bất thường được đo bởi động mạch vành và động mạch cánh tay.</p> <p>...</p> <p>... Men chuyển dạng angiotensin giống như kininase II, một men làm thoái giáng bradykinin, một chất giãn mạch peptid mạnh, liệu có làm tăng nồng độ của bradykinin, một chất có vai trò trong tác dụng điều trị của quinapril hay không vẫn còn đang được làm rõ.</p> <p>...</p>	<p>Đánh giá về huyết động học ở các bệnh nhân tăng huyết áp đã cho thấy rằng sự giảm huyết áp do quinapril đi kèm với sự giảm sức cản ngoại vi tổng cộng và sức cản mạch thận với rất ít hay không có thay đổi về nhịp tim, chỉ số tim, dòng máu đến thận, mức lọc cầu thận (GFR) và phân suất lọc.</p> <p>...</p> <p>Sử dụng quinapril cho bệnh nhân suy tim xung huyết làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi, huyết áp động mạch trung bình, huyết áp tâm thu và tâm trương, và áp lực mao mạch phổi, và làm tăng cung lượng tim.</p> <p>...</p> <p>Ở các bệnh nhân đã có bệnh động mạch vành (coronary artery disease, CAD), nhưng không có tăng huyết áp hay suy tim rõ ràng, quinapril làm cải thiện chức năng nội mạc bất thường được đo bởi động mạch vành và động mạch cánh tay.</p> <p>...</p> <p>... Men chuyển dạng angiotensin giống như kininase II, một men làm thoái giáng bradykinin, một chất giãn mạch peptid mạnh ; liệu việc tăng nồng độ của bradykinin có vai trò trong hiệu quả điều trị của quinapril hay không vẫn còn đang được làm rõ.</p> <p>...</p>	
<h2>6. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC</h2> <h3>6.1 Danh mục tá dược</h3> <p>Magnesi carbonat heavy, lactose monohydrat, gelatin, crospovidon, magnesi stearat, opadry brown OY-5-9020G và sáp candelilla.</p> <p>...</p> <p>LPD date: Mar 06, 2015.</p> <p>Reference CDS date: September 20, 2013.</p>	<h2>6. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC</h2> <h3>6.1 Danh mục tá dược</h3> <p>Magnesi carbonat heavy, lactose monohydrat, gelatin, crospovidon, magnesi stearat, opadry brown OY-5-9020G và sáp candelilla.</p> <p>...</p> <p>LPD date: November 17, 2015.</p> <p>Reference CDS date: June 09, 2015.</p>	<p>- Sửa lỗi dịch thuật</p>

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số : 14297 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 25 tháng 7 năm 2018

Kính gửi: Pfizer (Thailand) Ltd..

Địa chỉ: Floor 36, 37, 38 United Center Building, 323 Silom Road, Silom,
Bangrak, Bangkok 10500, Thailand.

Tiếp theo công văn số 5092/QLD-ĐK ngày 19/04/2017 của Cục Quản lý
Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 13/11/2017 và các tài liệu bổ sung có liên quan
của công ty (số tiếp nhận 586/BSTĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy
định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ
Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử
dụng thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có
ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với
thuốc Accupril, số đăng ký: VN-19302-15

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác
nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên
như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với
thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu
trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo
sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu
thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy
định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Noi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (V).

**KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
CỦA THUỐC ACCUPRIL (SĐK: VN-19302-15)**



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phần loại bỏ được gạch ngang) LPD Date: 17 November 2015; Reference CDS Date: 09 June 2015.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phần thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng) LPD - PIL Date: 30 October, 2017; Reference CDS Date: 21 November, 2016 Reference UK SPC Date: October 2017	Lý do thay đổi
<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center;"> <p>BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC ĐÃ PHÊ DUYỆT</p> <p>TĐ/BS ngày 15 tháng 11 năm 2018 (theo công văn 14297/QĐ-DK)</p> </div>	<p>Rx</p> <p style="text-align: center;">ACCUPRIL®</p> <p style="text-align: center;">Thông tin dành cho bệnh nhân</p> <p><i>Th</i></p> <p><i>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em.</i></p> <p>1. THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG</p> <p>Hoạt chất: Quinapril.</p> <p>Mỗi viên nén bao phim có chứa quinapril hydrochlorid tương đương với 5 mg quinapril.</p> <p>Danh mục tá dược</p> <p>Magiê carbonat, lactose, gelatin, crospovidon, magiê stearat, opadry</p>	<p><i>Th</i></p> <p>Thêm phần thông tin sản phẩm cho bệnh nhân theo thông tư 06/2016/TT-BYT</p>

nâu Y-5-9020G và sáp candelilla.

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim.

3. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp có chứa 7 vỉ x 14 viên nén bao phim.

4. THUỐC NÀY DÙNG CHO BỆNH GÌ

Thuốc này có chứa quinapril, đây là một thuốc trong nhóm thuốc gọi là chất ức chế men chuyển dạng angiotensin (angiotensin converting enzyme, ACE). Chất ức chế ACE hoạt động bằng cách làm giãn mạch máu trong cơ thể, việc này có thể làm giảm áp lực trong mạch máu.

Thuốc được dùng để:

- Điều trị tăng huyết áp,
- Hỗ trợ điều trị suy tim. Accupril® được dùng như là liệu pháp bổ trợ kết hợp với các thuốc lợi tiểu và/hoặc các glycosid dùng cho tim trong điều trị suy tim.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn cảm thấy không đỡ hơn hoặc tệ hơn.

5. NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU DÙNG

Luôn luôn dùng thuốc này đúng theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ. Nếu không chắc chắn, hãy kiểm tra với bác sĩ hoặc dược sĩ.

Đừng chờ đến khi đã dùng hết thuốc rồi mới đến gặp bác sĩ.

Người lớn

Huyết áp cao (tăng huyết áp)

Nếu Accupril® được kê toa dùng đơn lẻ, liều khởi đầu sẽ là 10 mg một lần mỗi ngày. Bác sĩ có thể tăng liều lên đến tối đa là 80 mg/ngày nếu cần. Bác sĩ sẽ tư vấn nên dùng thuốc một lần hay hai lần mỗi ngày.

Nếu Accupril® được kê toa dùng với thuốc lợi tiểu (viên lợi tiểu), liều khởi đầu sẽ là 5 mg một lần mỗi ngày. Bác sĩ có thể tăng liều khi cần.

Suy tim

Accupril® được dùng như là liệu pháp bổ trợ kết hợp với các thuốc lợi tiểu và/hoặc các glycosid dùng cho tim. Liều khởi đầu của Accupril® ở bệnh nhân suy tim là 5 mg một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Bác sĩ có thể tăng liều lên tối đa là 40 mg/ngày, chia làm hai liều bằng nhau với các thuốc khác.

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn có các vấn đề về thận vì có thể cần thay đổi liều dùng trong trường hợp này.

Nếu bạn là bệnh nhân cao tuổi, bác sĩ sẽ kê một liều dùng phù hợp cho bạn.

✓

Sử dụng ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu lực của Accupril® ở bệnh nhi chưa được thiết lập.

6. KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

- Dị ứng với quinapril hydrochlorid hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc này (liệt kê trong mục **1 Thành phần và hàm lượng – Danh mục tá dược**) hoặc có tiền sử bị phản ứng dị ứng khi được điều trị với thuốc gọi là chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (một loại thuốc chống tăng huyết áp). Các dấu hiệu của phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, phát ban da

hoặc khó thở.

- Đang dùng kết hợp sacubitril/valsartran.
- Mang thai, có kế hoạch mang thai hoặc đang trong độ tuổi sinh sản và không dùng các biện pháp tránh thai.
- Hẹp động mạch thận (hẹp một/hoặc cả hai mạch máu cung cấp máu từ tim đến thận).
- Bệnh thận và/hoặc vấn đề về tim.
- Bệnh mạch máu ngoại biên (lưu lượng máu đến các chi dưới ít hon, gây đau) hoặc xơ vữa động mạch nghiêm trọng (hẹp mạch máu do tích tụ chất béo và các chất khác).
- Không dùng Accupril® nếu bạn đang dùng aliskiren (một loại thuốc hạ huyết áp) và bị đái tháo đường hoặc có vấn đề về thận, hoặc tăng kali máu (nồng độ kali trong máu cao) hoặc suy tim kèm hạ huyết áp.
- Không dùng Accupril® nếu bạn đang dùng bất kỳ thuốc chẹn thụ thể angiotensin nào hoặc bất kỳ chất ức chế ACE nào khác (cả hai thuốc này đều là thuốc hạ huyết áp) và bị đái tháo đường hoặc có vấn đề về thận, hoặc tăng kali máu (nồng độ kali trong máu cao) hoặc suy tim kèm hạ huyết áp.

7. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như tất cả các loại thuốc, thuốc này có thể gây tác dụng phụ, mặc dù không phải đối với tất cả mọi người.

NGƯNG dùng Accupril® và thông báo cho bác sĩ biết ngay nếu bạn gặp bất kỳ triệu chứng nào sau đây sau khi dùng thuốc này. Những triệu chứng này có thể nghiêm trọng.

- Phản ứng dị ứng nặng (dạng phản vệ) với thuốc này. Triệu chứng bao gồm sưng mặt, lưỡi và họng gây khó thở nặng và phù mạch (sưng nề sâu dưới da do sự tích dịch gây ra).
- Đau bụng nặng khiến bạn ôm bệnh, gây ra do viêm thành ruột (phù mạch ruột).
- Đau bụng nặng có thể lan tỏa ra lưng kèm theo cảm giác rất khó chịu, đây có thể là một triệu chứng của viêm tuy.
- Đau ngực, tức ngực, khó thở, thở khò khè hoặc gấp khó khăn khi thở, đây có thể là một triệu chứng của đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim và nhịp tim bất thường hoặc nhịp tim nhanh (đánh trống ngực).
- Yếu cơ cánh tay, chân hoặc mặt hoặc gấp vấn đề về vận ngôn và rối loạn thị giác, đây có khả năng là các triệu chứng của đột quy.
- Đột nhiên đau đầu nặng, động kinh, mất điều vận, mất thăng bằng (tai biến mạch máu não).
- Phát ban da, trầy da, kích ứng, ngứa, nổi mề đay, bong rộp, tróc da và xuất hiện vảy da.
- Phát ban da đỏ hoặc tím, đau da, nổi mề đay, bong rộp da và miệng, xuất hiện sưng mũi, mắt, bộ phận sinh dục, mặt và lưỡi sau khi sốt, các triệu chứng giống cúm (hội chứng Stevens Johnson).
- Cảm thấy chóng mặt, đặc biệt là khi đứng dậy đột ngột. Điều này có thể có nghĩa là huyết áp của bạn quá thấp (hạ huyết áp). Điều này dễ xảy ra nếu bạn đang dùng thuốc lợi tiểu (viên lợi tiểu), các thuốc huyết áp khác ngoài Accupril®, rượu bia hoặc nếu bạn bị mất nước hoặc đang thâm tách máu. Nếu bạn cảm thấy choáng váng hoặc chóng mặt, hãy nằm xuống cho đến khi cảm giác này qua đi.
- Đau họng nặng hoặc loét miệng nặng, đặc biệt là nếu bạn có

vấn đề về thận hoặc bệnh mạch collagen. Điều này có thể có nghĩa là bạn không có đủ số lượng bạch cầu nhất định (giảm bạch cầu trung tính/giảm bạch cầu hạt), điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng hoặc sốt.

- Vàng da hoặc tròng trắng của mắt (vàng da).

Các tác dụng phụ sau đây cũng được báo cáo ở bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị với Accupril®. Nếu bất kỳ triệu chứng nào trong các triệu chứng này trở nên nghiêm trọng, hoặc nếu bạn nhận ra bất kỳ tác dụng phụ nào không được liệt kê trong tờ thông tin này, vui lòng thông báo cho bác sĩ:

Thường gặp: có thể ảnh hưởng đến tối đa 1 trên 10 người:

- tăng nồng độ kali trong máu
- mất ngủ
- ho; nhiễm trùng họng
- nghẹt mũi/sở mũi (viêm mũi)
- tiêu chảy
- khó tiêu
- cảm giác ốm hoặc buồn nôn
- mệt mỏi; yếu ót; thiếu năng lượng
- nhức đầu
- chóng mặt
- cảm giác tê buồn, kim châm hoặc bỏng rát trên da
- đau lưng
- hạ huyết áp
- đau cơ
- tăng creatinin và nitơ ở dạng urea trong máu

✓

Ít gặp: có thể ảnh hưởng đến tối đa 1 trên 100 người:

- trầm cảm; lo lắng; nhầm lẫn
- mạch máu bị giãn rộng
- tích dịch trong cơ thể
- tim đập nhanh (nhịp tim nhanh)
- uể oải
- giảm thị lực (không thể điều chỉnh bằng kính hoặc kính áp tròng)
- có tiếng vang hoặc tiếng ồn trong tai
- đau óc quay cuồng hoặc chóng mặt do rối loạn tai trong
- khô miệng hoặc họng
- đầy hơi
- tiết mồ hôi quá mức
- phát ban trên da
- không thè/mất khả năng cương dương ở nam giới
- protein niệu, nhiễm trùng đường tiết niệu, suy giảm chức năng thận
- viêm các xoang (viêm xoang), viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên
- sốt

th

Hiếm gặp: có thể ảnh hưởng đến tối đa 1 trên 1.000 người:

- rối loạn vị giác
- táo bón
- đau lưỡi
- rối loạn thăng bằng
- sưng phổi do tăng bạch cầu ura eosin - một loại bạch cầu (viêm phổi có tăng bạch cầu ura eosin)

Rất hiếm gặp: có thể ảnh hưởng đến tối đa 1 trên 10.000 người:

- nhìn mờ

- sung nề thành ruột (đường ruột). Các triệu chứng bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn và co thắt ruột (phù mạch ruột)

Không rõ: tần suất chưa thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn

- vỡ hồng cầu bất thường
- bầm tím hoặc phát ban đỏ hoặc tím – ban xuất huyết
- đau bụng do viêm gan hoặc tắc ống mật
- giảm số lượng bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu (chứng giảm tiểu cầu), tình trạng này có thể gây bầm tím hoặc dễ chảy máu; số lượng hồng cầu thấp (thiếu máu)
- giảm nồng độ natri trong máu
- rụng tóc
- da nhạy cảm với ánh sáng

Accupril® có thể gây ra một số thay đổi nhất định trong máu và bác sĩ có thể thực hiện xét nghiệm máu để theo dõi tình trạng này. Nếu bạn nhận thấy bị bầm tím, cảm thấy rất mệt mỏi hoặc nếu bạn bị tiêu đường hoặc nhận thấy nồng độ đường đang tăng lên, hãy cho bác sĩ biết để có thể sắp xếp làm xét nghiệm máu nếu cần thiết.

✓

8. NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG DÙNG THUỐC NÀY?

Hãy nói với bác sĩ hoặc dược sĩ biết nếu bạn đang dùng, gần đây có dùng hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ thuốc nào khác, bao gồm các thuốc không cần kê toa. Có một số thuốc có thể tương tác với Accupril®. Bác sĩ có thể cần thay đổi liều của bạn và/hoặc dùng các biện pháp phòng ngừa khác:

- Các thuốc để điều trị nhiễm trùng gọi là tetracyclin
- Lithium (dùng để điều trị trầm cảm)
- Thuốc giảm đau kháng viêm không phải steroid
- Chất ức chế mTOR (dích tác dụng của rapamycin) dùng để

- điều trị ung thư thận chẳng hạn như temsirolimus
- Chất ức chế endopeptidase trung tính dùng để điều trị tăng huyết áp
 - Các thuốc để điều trị đái tháo đường, chẳng hạn như vildagliptin
 - Các thuốc làm tăng nồng độ kali trong máu, chẳng hạn như thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolacton, triamteren hoặc amilorid), thuốc bổ sung kali, thuốc thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali trong máu
 - Các biện pháp điều trị huyết áp và thuốc lợi tiểu khác (bao gồm aliskiren, các chất chẹn thụ thể angiotensin và viên lợi tiểu).

9. CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Đừng lo lắng. Nếu bạn quên dùng một liều, hãy bỏ qua hoàn toàn liều này và dùng liều tiếp theo vào thời điểm bình thường. **Không** dùng liều gấp đôi để bù lại liều đã bỏ lỡ.

10. BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

Bảo quản dưới 30°C.

11. NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Nếu dùng liều Accupril® nhiều hơn liều được kê toa, bạn có thể bị hạ huyết áp nặng.

12. CẦN LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Gọi cho bác sĩ hoặc đi đến phòng cấp cứu của bệnh viện gần nhất ngay lập tức nếu bạn dùng Accupril® nhiều hơn bác sĩ đã kê toa.

Mang theo thuốc chưa dùng, cùng với hộp đựng và nhãn để bệnh viện có thể dễ dàng biết được bạn đã dùng thuốc gì.

13. NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY

Hãy nói chuyện với bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng Accupril®.

Hãy nói với bác sĩ nếu bạn có hoặc từng có bất kỳ tình trạng nào sau đây trước khi hoặc trong khi dùng Accupril®:

- Phản ứng dị ứng gây sưng đau, mặt hoặc cổ (phù mạch) – hãy nói với bác sĩ nếu bạn bị sưng khi đang dùng Accupril®.
Ngưng dùng Accupril® và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu bạn có vấn đề về việc thở (gây ra do sưng lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản). Hãy nói với bác sĩ nếu bạn đang dùng chất ức chế đích tác dụng của rapamycin (mTOR) (ví dụ: temsirolimus) hoặc dùng đồng thời một chất ức chế dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (ví dụ: vildagliptin) hoặc một chất ức chế endopeptidase trung tính. Dùng đồng thời những thuốc này với Accupril® có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. ✓
- Đau bụng nặng có thể là một dấu hiệu của phù mạch ruột.
- Đang dùng hoặc sắp dùng biện pháp điều trị chống mẩn cảm, tức là làm giảm tác động của tình trạng dị ứng với vết ong hoặc côn trùng đốt.
- Đang dùng hoặc sắp dùng biện pháp điều trị phân tách lipoprotein mật độ thấp trong máu (loại bỏ cholesterol khỏi máu bằng máy).
- Bị bệnh về thận hoặc dùng máy thẩm tách máu (một loại thận nhân tạo).

- Huyết áp thấp.
- Nồng độ của một loại bạch cầu thấp (mất bạch cầu hạt) do ức chế tủy xương.
- Bệnh mạch collagen (tích tụ collagen trong mạch máu).
- Chức năng thận yếu.
- Đang dùng spironolacton, triamteren, amilorid (thuốc lợi tiểu), thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali.
- Đái tháo đường và đã từng/đang dùng insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường.
- Ho dai dẳng.
- Đang trải qua đại phẫu hoặc được cho dùng thuốc gây mê/mê trong bất kỳ điều trị nào.
- Đang dùng bất kỳ thuốc nào trong các thuốc sau đây để điều trị tăng huyết áp-các chất chẹn thụ thể angiotensin (ví dụ: valsartan, telmisartan), các chất ức chế ACE khác hoặc aliskiren.
- Bị Hội chứng tiết hoóc-môn bài niệu không thích hợp (Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) rồi sau đó bị giảm nồng độ natri trong máu.
- Đang dùng thuốc hoặc đang bị giảm nồng độ natri trong máu.

Bác sĩ có thể kiểm tra chức năng thận của bạn, huyết áp và lượng chất điện giải (ví dụ: kali, natri) trong máu theo định kỳ.

Accupril® chứa lactose

Lactose là một loại đường, nếu bác sĩ đã từng nói rằng bạn không

dung nạp với một vài loại đường, hãy liên hệ với bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

Phụ nữ mang thai

Nếu bạn đang mang thai, nghĩ rằng mình có thể mang thai hoặc đang có kế hoạch có con, hãy hỏi xin tư vấn của bác sĩ hoặc được sĩ trước khi dùng thuốc này. Thường bác sĩ sẽ khuyên bạn ngưng dùng Accupril® trước khi bạn có thai hoặc ngay khi bạn biết mình mang thai và sẽ khuyên bạn dùng thuốc khác thay vì dùng Accupril®.

Accupril® không được dùng trong suốt thai kỳ. Thuốc có thể gây tử vong thai nhi hoặc trẻ sơ sinh khi dùng ở phụ nữ mang thai. **Hãy nói với bác sĩ của bạn ngay lập tức nếu bạn mang thai khi đang dùng Accupril®.**

Phụ nữ cho con bú

Nếu bạn đang cho con bú hoặc sắp cho con bú, hãy hỏi xin tư vấn của bác sĩ hoặc được sĩ của bạn trước khi dùng thuốc này. Bác sĩ sẽ cho bạn biết các lợi ích và nguy cơ của việc dùng Accupril trong khi cho con bú so với các biện pháp điều trị khác.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Accupril® có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc an toàn. Thuốc có thể khiến bạn cảm thấy chóng mặt hoặc mệt mỏi. Nếu bị ảnh hưởng, không lái xe hoặc vận hành máy móc và liên hệ với bác sĩ ngay lập tức.

14. KHI NÀO BẠN CẦN TRAO ĐỔI VỚI BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Hãy trao đổi với bác sĩ, được sĩ nếu bạn cần bất kỳ thông tin nào về cách dùng thuốc hoặc có bất kỳ nghi ngại hoặc vấn đề nào. Vui lòng đến gặp bác sĩ nếu bạn bị bất kỳ tác dụng phụ nào. Nếu cần thêm

	<p>thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.</p> <p>15. HẠN DÙNG</p> <p>24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>16. TÊN, ĐỊA CHỈ, LOGO (NẾU CÓ) CỦA NHÀ SẢN XUẤT</p> <p>Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức.</p> <p>17. NGÀY PHÊ DUYỆT</p> <p>Tiêu chuẩn kỹ thuật: Nhà sản xuất.</p> <p>[®]Nhãn hiệu đã đăng ký.</p> <p><i>LPD-PIL date: October 30, 2017</i></p> <p><i>Reference CDS date: November 21, 2016</i></p> <p><i>Reference UK SPC date: October 2017</i></p> <p><i>Reference UK PIL date: August 2017</i></p>	
<p>Thông tin sản phẩm cho cán bộ y tế: thứ tự các mục như sau:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TÊN SẢN PHẨM 2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH 3. DẠNG BÀO CHẾ 4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Chỉ định điều trị 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng 4.3 Chống chỉ định 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác 4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho 	<p>Thay đổi thứ tự và tên các đề mục trong thông tin sản phẩm cho cán bộ y tế như sau:</p> <p><i>✓</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG 1.1 Danh mục tá dược 2. DẠNG BÀO CHẾ 3. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC VÀ ĐƯỢC ĐỘNG HỌC <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Đặc tính dược lực học 3.2 Đặc tính dược động học 3.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng 4. KÍCH CỠ ĐÓNG GÓI 5. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ 	<p>Thay đổi thứ tự và tên các đề mục trong thông tin sản phẩm cho cán bộ y tế theo yêu cầu của thông tư 06/2016/TT-BYT</p>

<p>con bú</p> <p>4.7 Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy</p> <p>4.8 Tác dụng không mong muốn</p> <p>4.9 Quá liều</p> <p>5. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC</p> <p>5.1 Các đặc tính được lực học</p> <p>5.2 Các đặc tính được động học</p> <p>5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng</p> <p>6. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC</p> <p>6.1 Danh mục tá dược</p> <p>6.2 Tương kỵ</p> <p>6.3 Thời hạn sử dụng</p> <p>6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản</p> <p>6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói</p>	<p>ĐỊNH</p> <p>5.1 Chỉ định</p> <p>5.2 Liều dùng và cách dùng</p> <p>5.3 Chống chỉ định</p> <p>6. THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC</p> <p>Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc</p> <p>7. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p>8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN</p> <p>9. QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ</p> <p>10. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG</p> <p>10.1 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản</p> <p>10.2 Hạn dùng</p> <p>11. TÊN, ĐỊA CHỈ, LOGO (NẾU CÓ) CỦA NHÀ SẢN XUẤT</p> <p>12. NGÀY PHÊ DUYỆT</p>	
<p>ACCPURIL®</p> <p>Rx</p> <p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:</p> <p>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</p> <p>Không dùng quá liều chỉ định.</p> <p>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</p> <p>Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.</p>	<p>Rx</p> <p>ACCPURIL®</p> <p>Thông tin dành cho cán bộ y tế</p> <p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:</p> <p>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</p> <p>Không dùng quá liều chỉ định.</p> <p>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</p> <p>Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.</p>	

<p>Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.</p> <p>Để xa tầm tay trẻ em.</p>	<p>Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.</p> <p>Để xa tầm tay trẻ em.</p>	
<p>1. TÊN SẢN PHẨM</p> <p>ACCPURIL®</p>		Không lặp lại phần tên sản phẩm do tên thuốc đã có ở đầu tờ hướng dẫn sử dụng.
<p>6.1 Danh mục tá dược</p> <p>Magnesi carbonat, lactose, gelatin, crospovidon, magnesi stearat, opadry brown Y-5-9020G và sáp candelilla.</p>	<p>1.1 Danh mục tá dược</p> <p>Ma-giê carbonat, lactose, gelatin, crospovidon, magiê stearat, opadry nâu Y-5-9020G và sáp candelilla.</p>	Viết hóa tên tá dược.
<p>5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC</p> <p>5.1 Các đặc tính dược lực học</p> <p>Quinapril hydrochlorid là muối của quinapril, ethyl ester của thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin không có nhóm sulfhydryl, quinaprilat.</p> <p>Đùng quinapril từ 10 mg đến 40 mg cho các bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa dẫn đến sự giảm huyết áp ở cả tư thế ngồi và đứng với sự ảnh hưởng tối thiểu trên nhịp tim. Tác dụng hạ huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ với tác dụng tối đa thường đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống. Trên một số bệnh nhân, để đạt được tác dụng hạ áp tối đa có khi phải cần đến 2 tuần điều trị. Ở các liều được khuyến cáo, tác dụng hạ áp được duy trì ở hầu hết các bệnh nhân trong suốt khoảng cách liều 24 giờ và tiếp tục duy trì trong quá trình điều trị lâu dài.</p> <p>Đánh giá về huyết động học ở các bệnh nhân tăng huyết áp đã cho thấy rằng sự giảm huyết áp do quinapril đi kèm với sự giảm sức cản ngoại vi tổng cộng và sức cản mạch thận với rất ít hay không có thay đổi về nhịp tim, chỉ số tim, dòng</p>	<p>3. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC</p> <p>3.1 Đặc tính dược lực học</p> <p>Quinapril hydrochlorid là muối của quinapril, ethyl ester của chất ức chế ACE không phải sulfhydryl, quinaprilat.</p> <p>Bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến vừa dùng 10 mg đến 40 mg quinapril dẫn đến giảm huyết áp cả tư thế ngồi và tư thế đứng với rất ít tác dụng lên nhịp tim. Tác dụng chống tăng huyết áp bắt đầu xuất hiện trong vòng 1 giờ với tác dụng đỉnh thường đạt được từ 2 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Có thể sau 2 tuần điều trị mới đạt được tác dụng hạ huyết áp tối đa ở một số bệnh nhân. Ở liều khuyên nghị, tác dụng chống tăng huyết áp được duy trì ở đa số bệnh nhân trong suốt khoảng thời gian 24 giờ giữa hai lần dùng thuốc và tiếp tục có tác dụng khi dùng thuốc lâu dài.</p> <p>Đánh giá huyết động học ở bệnh nhân tăng huyết áp cho thấy quinapril gây giảm huyết áp đồng thời giảm lực cản ngoại biên tổng cộng và lực cản mạch máu thận mà ít hoặc không có</p>	Sửa lỗi dịch thuật ✓

máu đến thận, mứe lọc cầu thận (GFR) và phân suât lọc.

Điều trị phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và hoặc thêm nhóm chẹn β làm tăng cường tác dụng hạ áp của quinapril, làm cho tác dụng hạ huyết áp lớn hơn khi các thuốc này được sử dụng riêng rẽ.

Tác dụng điều trị có thể là giống nhau ở cả người cao tuổi (> 65 tuổi) và những người trẻ tuổi hơn, được sử dụng cùng với liều lượng hàng ngày, mà không làm tăng tác dụng phụ ở người cao tuổi.

Sử dụng quinapril cho bệnh nhân suy tim xung huyết làm giảm sức cản mạch máu ngoại vi, huyết áp động mạch trung bình, huyết áp tâm thu và tâm trương, và áp lực mao mạch phổi; và làm tăng cung lượng tim.

Ở 149 bệnh nhân đang trải qua phẫu thuật bắc cầu mạch vành chẹn loe, điều trị bằng quinapril 40 mg làm giảm tỷ lệ các biến cố thiếu máu cục bộ sau phẫu thuật so với placebo trong vòng 1 năm theo dõi.

Ở các bệnh nhân đã có bệnh động mạch vành (coronary artery disease, CAD), nhưng không có tăng huyết áp hay suy tim rõ ràng, quinapril làm cải thiện chức năng nội mạc bất thường được đo bởi động mạch vành và động mạch cánh tay. Quinapril làm tăng cường chức năng nội mạc bởi cơ chế dẫn đến sự tăng nồng độ của nitric oxide. Suy giảm chức năng nội mạc được xem là một cơ chế sinh lý bệnh nền quan trọng trong bệnh động mạch vành (CAD). Ý nghĩa lâm sàng của việc cải thiện chức năng nội mạc còn chưa được thiết lập.

Cơ chế tác dụng

Quinapril nhanh chóng được khử este để trở thành quinaprilat (quinapril diacid, chất chuyển hóa chủ yếu), chất này ở các nghiên cứu trên người và động vật là một chất ức

thay đổi về nhịp tim, chỉ số tim, lưu lượng máu đến thận, tốc độ lọc cầu thận (GFR) hoặc phân suât lọc.

Dùng thuốc đồng thời với thuốc lợi tiểu loại thiazid và/hoặc liệu pháp chẹn beta bổ sung làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của quinapril, đem lại tác dụng giảm huyết áp cao hơn tác dụng quan sát thấy với từng thuốc dùng riêng lẻ.

Tác dụng trị liệu ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) cũng tương tự như đối với bệnh nhân người lớn trẻ tuổi được cho dùng cùng liều dùng hàng ngày, mà không tăng tỷ lệ biến cố bất lợi ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân bị suy tim sung huyết dùng quinapril làm giảm lực cản mạch máu ngoại biên, áp lực động mạch, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình và áp lực mao mạch phổi bít và làm tăng hiệu quả hoạt động của tim.

Trong 149 bệnh nhân trải qua phẫu thuật thông mạch vành theo kế hoạch từ trước, điều trị với quinapril 40 mg làm giảm tỷ lệ bị biến cố thiếu máu cục bộ sau khi phẫu thuật so với giả được trong suốt 1 năm theo dõi.

Ở bệnh nhân có hồ sơ ghi nhận bị bệnh động mạch vành (coronary artery disease, CAD) nhưng không có biểu hiện tăng huyết áp hoặc suy tim, quinapril cải thiện chức năng nội mô bất thường đo được ở mạch vành và động mạch cánh tay.

Quinapril tăng cường chức năng nội mô bằng cơ chế dẫn đến tăng mức khả dụng của oxit nitric. Rối loạn chức năng nội mô được xem là một cơ chế sinh lý bệnh tiềm ẩn quan trọng trong CAD. Ý nghĩa lâm sàng của việc cải thiện chức năng nội mô chưa được thiết lập.

Cơ chế hoạt động

Quinapril nhanh chóng bị khử ester thành quinaprilat (quinapril diacid, chất chuyển hóa chính) - một chất ức chế ACE mạnh trong các nghiên cứu ở người. ACE là một

~~chế mạnh mẽ men chuyển dạng angiotensin. Men chuyển dạng angiotensin là peptidyl dipeptidase mà xúc tác sự chuyển đổi của angiotensin I thành chất gây co mạch angiotensin II, chất này liên quan tới sự điều hoà và chức năng của mạch máu thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm kích thích bài tiết aldosteron bởi tuyến vỏ thượng thận. Cơ chế tác dụng của quinapril trên người và động vật là do ức chế hoạt tính men chuyển dạng angiotensin trong tuần hoàn và trong mô, do đó làm giảm tác dụng co mạch và sự bài tiết aldosteron. Loại bỏ sự điều hoà ngược của angiotensin II trên việc bài tiết renin, dẫn đến làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương (PRA).~~

Trong khi cơ chế tác dụng chủ yếu của tác dụng hạ huyết áp được cho là thông qua hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, quinapril có tác dụng hạ áp thậm chí ở cả bệnh nhân có tăng huyết áp mà nồng độ renin thấp. Đơn trị liệu bằng quinapril là phương pháp hạ huyết áp có hiệu quả ở tất cả các chủng tộc được nghiên cứu, mặc dù nó có ít hiệu quả hơn chút ở các bệnh nhân da đen (thông thường nổi trội ở nhóm có renin thấp) so với nhóm bệnh nhân không da đen. ~~Men chuyển dạng angiotensin~~ giống như kininase II, một men làm thoái giáng bradykinin, một chất giãn mạch peptid mạnh; liệu việc tăng nồng độ của bradykinin có vai trò trong hiệu quả điều trị của quinapril hay không vẫn còn đang được làm rõ.

Ở các nghiên cứu trên động vật, tác dụng hạ áp của quinapril kéo dài hơn tác dụng ức chế men chuyển dạng angiotensin trong tuần hoàn, ngược lại việc ức chế men chuyển dạng angiotensin ở mô có tương quan chặt chẽ hơn với thời gian của tác dụng hạ áp.

Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin, bao gồm cả quinapril, có thể làm tăng cường độ nhạy cảm với insulin.

peptidyl dipeptidase xúc tác ~~việc~~ chuyển angiotensin I thành angiotensin II gây co mạch, chất này tham gia vào kiểm soát mạch và thực hiện chức năng thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron. Phương thức hoạt động của quinapril ở người và động vật là ức chế hoạt tính ACE trong máu và mô, nhờ đó làm giảm hoạt tính thuốc co mạch và tiết aldosteron. Việc loại bỏ tình trạng điều hòa ngược âm tính của angiotensin II lên hoạt động tiết renin dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (plasma renin activity, PRA).

Trong khi cơ chế chính của tác dụng chống tăng huyết áp được cho là thông qua hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, quinapril gây tác dụng chống tăng huyết áp ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp có renin thấp. Đơn trị liệu với quinapril là một biện pháp chống tăng huyết áp hiệu quả ở tất cả chủng tộc được nghiên cứu, mặc dù hiệu quả kém hơn một chút ở người da đen (thường là nhóm chủ yếu có renin thấp) so với người không phải da đen. ACE giống hệt như kininase II, một enzym phân hủy bradykinin, một chất giãn mạch dạng peptid mạnh; việc tăng nồng độ bradykinin có vai trò trong tác dụng trị liệu của quinapril hay không vẫn cần được làm sáng tỏ.

Trong các nghiên cứu trên động vật, tác dụng chống tăng huyết áp của quinapril tồn tại lâu hơn tác dụng ức chế ACE trong máu của nó, trong khi đó, việc ức chế ACE trong mô tương quan chặt chẽ hơn với thời gian có tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc.

Chất ức chế ACE, bao gồm quinapril có thể làm tăng nhạy cảm với insulin.

5.2 Các đặc tính dược động học

Sau khi uống, nồng độ đỉnh ~~trong huyết tương của quinapril đạt được~~ trong vòng 1 giờ. Dựa trên việc tìm thấy của quinapril và chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu, mức độ hấp thu là ~~xấp xỉ~~ 60%. ~~38%~~ lượng quinapril uống vào được chuyển hóa thành dạng quinaprilat ~~trong tuần hoàn~~. Quinapril có thời gian bán ~~huỷ~~ trong huyết tương khoảng 1 giờ. Nồng độ tối đa của quinaprilat ~~trong huyết tương đạt được~~ ~~trong~~ khoảng 2 giờ sau khi uống quinapril. Quinaprilat được đào thải chủ yếu qua sự bài tiết của thận và có thời gian bán ~~huỷ~~ tích lũy hiệu quả khoảng 3 giờ. Khoảng 97% quinapril hoặc quinaprilat lưu hành trong huyết tương ở dạng gắn kết với protein.

Ở các bệnh nhân bị suy thận, thời gian bán thải của quinaprilat tăng ~~khi~~ khi độ thanh thải creatinin giảm ~~xuống~~. Các nghiên cứu về dược động học ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối ~~đang~~ ~~được~~ thẩm tách máu ~~đi~~ ~~động~~ dài ~~ngày~~ hoặc ~~đang~~ ~~được~~ thẩm tách phúc mạc ~~đi~~ ~~động~~, liên tục cho thấy rằng thẩm tách ~~có~~ rất ít tác dụng trên sự đào thải của quinapril và quinaprilat. Có mối tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải của quinaprilat ~~trong huyết tương~~ và độ thanh thải creatinin. Sự đào thải quinaprilat cũng bị giảm ở các bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) và tương quan chặt chẽ với chức năng thận (xem mục 4.2 Liệu dùng và phương pháp sử dụng).

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy rằng quinapril và chất chuyển hóa của nó không đi qua hàng rào máu não.

Đặc tính dược động học ở bệnh nhân cao tuổi

Ở các bệnh nhân cao tuổi, có sự ~~tăng~~ diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh của quinaprilat so với các bệnh

3.2 Đặc tính dược động học

Sau khi dùng qua đường uống, nồng độ đỉnh quinapril ~~trong huyết tương~~ được quan sát thấy trong vòng 1 giờ. Dựa vào việc tìm thấy quinapril và các chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu, mức độ hấp thu là khoảng 60%. Ba mươi tám phần trăm quinapril dùng qua đường uống có trong toàn thân là dạng quinaprilat. Quinapril có chu kỳ bán thải biểu kiến trong huyết tương là khoảng 1 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của quinaprilat được quan sát thấy khoảng 2 giờ sau khi dùng một liều quinapril qua đường uống. Quinaprilat được thải trừ chủ yếu bằng cách bài tiết qua thận và có thời gian bán thải tích lũy hiệu lực là khoảng 3 giờ. Khoảng 97% quinapril và quinaprilat ~~tuần hoàn~~ trong huyết tương gắn kết với protein.

Ở bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải biểu kiến của quinaprilat tăng khi độ thanh thải creatinin giảm. Các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân ~~bị~~ bệnh thận giai đoạn cuối dùng thẩm tách máu ~~lâu~~ dài hoặc thẩm phân phúc mạc ngoại trú liên tục cho thấy rằng thẩm tách máu ít có tác dụng trong việc thải trừ quinapril và quinaprilat. Có sự tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải của quinaprilat và độ thanh thải ~~của~~ creatinin ~~trong~~ ~~huyết~~ ~~tương~~. Tốc độ thải trừ quinaprilat cũng bị giảm ~~đi~~ ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) và tương quan với chức năng thận ~~của~~ ~~bệnh~~ ~~nhan~~ (xem mục **5.2 Cách dùng và liều dùng**). *Vn*

Các nghiên cứu ở chuột công cho thấy rằng quinapril và các chất chuyển hóa của nó không xuyên qua hàng rào máu não.

Dược động học ở người cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi có AUC và nồng độ đỉnh của quinaprilat ~~tăng~~ ~~lên~~ so với bệnh nhân trẻ tuổi; điều này liên quan đến việc suy giảm chức năng thận hơn là do chính tuổi tác. Trong

Sửa lỗi dịch thuật

nhân trẻ tuổi, điều này có thể có liên quan tới việc giảm chức năng thận hơn là với bản thân tuổi. Trong các nghiên cứu có đối chứng và không có đối chứng, trong đó 21% bệnh nhân là ≥ 65 tuổi, không có sự khác biệt tổng thể nào về hiệu quả hay độ an toàn được quan sát giữa các bệnh nhân cao tuổi và các bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên sự nhạy cảm hơn đối với vài bệnh nhân cao tuổi không thể bị loại trừ.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư, gây đột biến, làm giảm khả năng sinh sản

Quinapril hydrochlorid không có khả năng sinh ung thư ở chuột nhắt và chuột bạch khi được dùng với các liều lên tới 75 hoặc 100 mg/kg/ngày (50 - 60 lần liều hàng ngày tối đa ở người một cách tương ứng) trong 104 tuần. Cả quinapril và quinaprilat không gây đột biến trong phép thử vi khuẩn Ames có hay không có tăng hoạt tính chuyển hóa. Quinapril cũng đồng thời âm tính trong các nghiên cứu về độc tính học trên di truyền sau đây: Nghiên cứu về gây đột biến điểm tế bào động vật có vú trên *in vitro*, trao đổi nhiễm sắc từ chị em ở tế bào động vật có vú được nuôi cấy, xét nghiệm vi nhân ở chuột nhắt, sai lệch nhiễm sắc thể trên *in vitro* với tế bào phổi được nuôi cấy V79, và một nghiên cứu về di truyền học tế bào trên *in vivo* với tủy xương chuột bạch. Không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng thụ tinh hay chức năng sinh sản ở chuột với các liều lên tới 100 mg/kg/ngày (60 lần liều hàng ngày tối đa ở người).

Không có tác dụng độc trên phôi thai hay gây quái thai được quan sát ở chuột với các liều của quinapril lên tới 300 mg/kg/ngày (180 lần liều hàng ngày tối đa ở người), mặc dù quan sát thấy độc tính trên động vật mẹ ở liều 150 kg/ngày.

các nghiên cứu có đối chứng và không có đối chứng, có 21% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể trong hiệu lực hoặc tính an toàn giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi. Tuy nhiên, không thể loại trừ tính nhạy cảm cao hơn của một số cá nhân cao tuổi.

3.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Tính sinh ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Quinapril hydrochlorid không gây ung thư ở chuột nhắt hoặc chuột công khi được cho dùng các liều đột đà là 75 hoặc 100 mg/kg/ngày (lần lượt bằng 50-60 lần liều dùng tối đa hàng ngày ở người) trong 104 tuần. Cả quinapril và quinaprilat đều không gây đột biến trong xét nghiệm vi khuẩn Ames có hoặc không có kích hoạt chuyển hóa. Quinapril cũng không có độc tính trong các nghiên cứu độc tính học lên gen sau đây: đột biến điểm tế bào động vật có vú *in vitro*, trao đổi nhiễm sắc thể chị em trong tế bào động vật có vú nuôi cấy, xét nghiệm vi nhân với chuột nhắt, sai hình nhiễm sắc thể *in vitro* với tế bào phổi V79 được nuôi cấy và nghiên cứu di truyền tế bào trong cơ thể sống với tủy xương chuột công. Không có tác dụng bất lợi lên khả năng sinh sản hoặc sự sinh sản ở chuột công ở mức liều lên đến 100 mg/kg/ngày (60 lần so với liều dùng tối đa hàng ngày ở người).

Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai hoặc độc tính lên thai nhi ở chuột công ở liều quinapril cao 300 mg/kg/ngày (180 lần so với liều dùng tối đa hàng ngày ở người), mặc dù có độc tính lên chuột mẹ ở liều 150 mg/kg/ngày. Cân nặng cơ thể của con con bị giảm khi chuột công mẹ được điều trị trong giai đoạn cuối của thai kỳ và khi cho con bú với liều 25

Sửa lỗi dịch thuật

<p>Trọng lượng cơ thể của động vật con bị giám ở-chuột bạch mẹ được điều trị ở giai đoạn cuối của thai kỳ và trong thời gian cho con bú với các liều ≥25 mg/kg/ngày. Quinapril không gây quái thai ở thỏ, tuy nhiên như đã được biết với các thuốc ức chế men chuyển đổi angiotensin khác, độc tính trên động vật mẹ và độc tính trên phôi thai đã được quan sát trên vài loài thỏ với các liều lần lượt tương ứng là 0,5 mg/kg/ngày và 1 mg/kg/ngày.</p>	<p>mg/kg/ngày hoặc hơn. Quinapril không gây quái thai ở thỏ; tuy nhiên, với các chất ức chế ACE khác, đã quan sát thấy độc tính lên thỏ mẹ và độc tính phôi thai ở một số con thỏ ở liều thấp lần lượt là 0,5 mg/kg/ngày và 1 mg/kg/ngày.</p>	
<p>6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói Hộp 7 vỉ x 14 viên nén bao phim</p>	<p>4. KÍCH CỠ ĐÓNG GÓI Hộp có chứa 7 vỉ x 14 viên nén bao phim.</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>
<p>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>4.1. Chỉ định điều trị</p> <p><u>Tăng huyết áp</u> Quinapril được chỉ định để điều trị tăng huyết áp. Quinapril có hiệu quả tốt cả khi sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc chẹn β ở những bệnh nhân tăng huyết áp.</p> <p><u>Suy tim xung huyết</u> Quinapril có hiệu quả trong điều trị suy tim xung huyết khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu và/ hoặc các glycosid tim.</p>	<p>5. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>5.1 Chỉ định</p> <p><u>Tăng huyết áp</u> Quinapril được chỉ định để điều trị tăng huyết áp. Quinapril có hiệu quả tốt cả khi sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid ở những bệnh nhân tăng huyết áp.</p> <p><u>Suy tim sung huyết</u> Quinapril có hiệu quả trong điều trị suy tim sung huyết khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu và/ hoặc các glycosid tim.</p>	<p>- Sửa lại chỉ định theo CV số 5092/QLD-BYT ngày 19/04/2017 - Sửa lỗi dịch thuật</p>
<p>4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng</p> <p>Điều trị tăng huyết áp:</p> <p><u>Đơn trị liệu:</u> ...Nhìn chung, việc điều chỉnh liều được tiến hành sau những khoảng thời gian 4 tuần...</p> <p><u>Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu:</u> Trên những bệnh nhân phải tiếp tục điều trị kết hợp với một thuốc lợi tiểu, liều khởi</p>	<p>5.2 Liều dùng và cách dùng</p> <p><u>Điều trị tăng huyết áp:</u></p> <p><u>Đơn trị liệu:</u> ...Nhìn chung, việc điều chỉnh liều được tiến hành cách nhau mỗi 4 tuần...</p> <p><u>Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu:</u> Trên những bệnh nhân phải tiếp tục điều trị kết hợp với một thuốc lợi tiểu, liều khởi</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>

đầu khuyên cáo của quinapril là 5mg, sau đó nên được chỉnh liều (theo mô tả ở mục đơn trị liệu) để có được đáp ứng tối ưu (Xem thêm mục **4.5-Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Điều trị suy tim huyết

Quinapril được chỉ định điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc glycosid tim. Liều khởi đầu được khuyến cáo ở các bệnh nhân suy tim huyết là 5 mg/lần mỗi ngày hoặc 5mg x 2 lần mỗi ngày, sau đó bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để phòng tụt huyết áp triệu chứng. Nếu liều khởi đầu của quinapril được dung nạp tốt, bệnh nhân có thể được chỉnh liều tới liều có hiệu quả, thông thường là /ngày đến 40 mg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau trong điều trị phối hợp.

Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân suy thận

Xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**. Các dữ liệu động học cho thấy sự đào thải của quinapril phụ thuộc vào chức năng thận. Liều khởi đầu khuyên cáo của quinapril là 5mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 mL/phút và 2,5 mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút...

Liều dùng và cách dùng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của quinapril ở các bệnh nhân nhi chưa được thiết lập.

4.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định quinapril ở các bệnh nhân quá mẫn cảm ... thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE).

đầu khuyên cáo của quinapril là 5mg, sau đó nên được chỉnh liều (theo mô tả ở mục đơn trị liệu) để có được đáp ứng tối ưu (Xem thêm mục **7 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Điều trị suy tim sung huyết

Quinapril được chỉ định điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc glycosid tim. Liều khởi đầu được khuyến cáo ở các bệnh nhân suy tim **sung huyết** là 5 mg/lần mỗi ngày hoặc 5mg x 2 lần mỗi ngày, sau đó bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để phòng tụt huyết áp triệu chứng. Nếu liều khởi đầu của quinapril được dung nạp tốt, bệnh nhân có thể được chỉnh liều tới liều có hiệu quả, thông thường là 10mg/ngày đến 40 mg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau trong điều trị phối hợp.

Liều dùng và cách dùng ở bệnh nhân suy thận

Xem mục **6 Thận trọng khi dùng thuốc**. Các dữ liệu động học cho thấy sự đào thải của quinapril phụ thuộc vào chức năng thận. Liều khởi đầu khuyên cáo của quinapril là 5mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 mL/phút và 2,5 mg ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút...

Liều dùng và cách dùng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của quinapril ở các bệnh nhân nhi chưa được thiết lập.

5.3 Chống chỉ định

Chống chỉ định quinapril ở các bệnh nhân quá mẫn cảm ... thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE).

Chống chỉ định sử dụng kết hợp quinapril với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch.

- Bổ sung thông tin về chống chỉ định. (Tài liệu tham khảo: Clinical Overview, To Support Proposed Revisions To The Product Information For Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-

<p>Chống chỉ định quinapril ở phụ nữ có thai, ...tránh thai đầy đủ.</p> <p>Nên chỉ định quinapril ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này không có khả năng thụ thai cao và được thông báo về độc tính tiềm tàng với phôi thai (xem mục 4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).</p> <p>Nên tránh dùng quinapril ... bệnh mạch ngoại biên hoặc vữa xơ động mạch toàn thân nặng.</p> <p>Không dùng quinapril phối hợp với aliskiren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ... • trên bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp <p>Không dùng quinapril phối hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác:</p> <ul style="list-style-type: none"> ... • trên bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp 	<p>Chống chỉ định quinapril ở phụ nữ có thai, ...tránh thai đầy đủ.</p> <p>Chỉ nên chỉ định quinapril ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi những bệnh nhân này không có khả năng thụ thai cao và được thông báo về độc tính tiềm tàng với phôi thai (xem mục 6 Thận trọng khi dùng thuốc; Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú).</p> <p>Nên tránh dùng quinapril ... bệnh mạch ngoại biên hoặc xơ động mạch toàn thân nặng.</p> <p>Không dùng quinapril phối hợp với aliskiren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ... • trên bệnh nhân suy tim sung huyết kèm theo hạ huyết áp <p>Không dùng quinapril phối hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác:</p> <ul style="list-style-type: none"> ... • trên bệnh nhân suy tim sung huyết kèm theo hạ huyết áp 	<p>Containing products (Quinapril, Quinapril/Hydrochlorothiazide, Ramipril, Ramipril/Amlodipine and Enalaprilat) November 2016.) - Sửa lỗi dịch thuật</p>
<p>4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng</p> <p><u>Phù mạch đầu và cổ</u></p> <p>Phù mạch đã được báo cáo ở 0,1% các bệnh nhân sử dụng quinapril. Nếu xuất hiện eé-tiếng thở rít thanh quản hay phù mạch ở mặt, lưỡi hay phần thanh môn của thanh quản, cần dùng điều trị quinapril ngay, các bệnh nhân này cần được điều trị thích hợp theo điều trị y tế thường qui, và cần được theo dõi cẩn thận cho đến khi hết phù. Trong trường hợp chỉ phù được giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này nhìn chung là tự hết mà không cần phải điều trị,...nhưng không chỉ giới hạn việc tiêm dưới da dung dịch adrenalin (epinephrin) tỷ lệ 1:1000 (0,3 đến 0,5</p>	<p>6 THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC</p> <p><u>Phù mạch đầu và cổ</u></p> <p>Phù mạch đã được báo cáo ở 0,1% các bệnh nhân sử dụng quinapril. Nếu xuất hiện tiếng thở rít thanh quản hay phù mạch ở mặt, lưỡi hay phần thanh môn của thanh quản, cần dùng điều trị quinapril ngay, các bệnh nhân này cần được điều trị thích hợp theo điều trị y tế thường qui, và cần được theo dõi cẩn thận cho đến khi hết phù. Trong trường hợp chỉ phù ở mặt và môi, tình trạng này nhìn chung là tự hết mà không cần phải điều trị,...nhưng không chỉ giới hạn việc tiêm dưới da dung dịch adrenalin (epinephrin) tỷ lệ 1:1000 (0,3 đến 0,5</p>	<p>Bổ sung thông tin về Thận trọng khi dùng thuốc. (Tài liệu tham khảo: “Clinical Overview 2016_Quinapril_Hyponatremia and SIADH_CDS Update 2016 2.5 Clinical Overview for Non-Renewal (CDS updates)”</p> <p>và “Clinical Overview, To Support Proposed Revisions To The Product Information For Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-</p>

~~1:1000 (0,3 đến 0,5 mL), cần được điều chỉnh nhanh chóng.~~

Đã có báo cáo là các bệnh nhân da đen...Tỷ lệ phù mạch ở các bệnh nhân da đen và bệnh nhân không phải da đen trong quá trình điều trị bằng quinapril đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng nhăn mờ, **kém**, đánh giá hiệu quả của quinapril trong việc kiểm soát huyết áp...

Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc úc chế đích của Rapamycin ~~trên động vật có vú~~ (Mammalian Target of Rapamycin - mTOR) (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc úc chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc úc chế mTOR hoặc thuốc úc chế DPP-IV ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin (ACE).

Phù mạch ruột

Phù mạch ruột được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. Những bệnh nhân này biểu hiện **bằng** đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); ở một số trường hợp, không có tiền sử phù mặt và nồng độ men C-1 esterase bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bởi các biện pháp bao gồm chụp CT bụng hoặc siêu âm, hoặc khi phẫu thuật, và các triệu chứng đã hồi phục sau khi ngừng dùng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. **Phù mạch ruột** ~~nên được tính đến trong các chẩn đoán khác nhau~~ đối với bệnh nhân đang sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin mà có đau bụng.

...

Các phản ứng dạng phản vệ

~~mL).~~

Đã có báo cáo là các bệnh nhân da đen ...Tỷ lệ phù mạch ở các bệnh nhân da đen và bệnh nhân không phải da đen trong quá trình điều trị bằng quinapril đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng **lớn** nhăn mờ, đánh giá hiệu quả của quinapril trong việc kiểm soát huyết áp...

Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc úc chế đích của Rapamycin (Mammalian Target of Rapamycin - mTOR) (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc úc chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) **hoặc một chất úc chế endopeptidase trung tính** có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc úc chế mTOR hoặc thuốc úc chế DPP-IV **hoặc một chất úc chế endopeptidase trung tính** ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin (ACE).

Phù mạch ruột

Phù mạch ruột được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. Những bệnh nhân này **có** biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); ở một số trường hợp, không có tiền sử phù mặt và nồng độ men C-1 esterase bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bởi các biện pháp bao gồm chụp CT bụng hoặc siêu âm, hoặc khi phẫu thuật, và các triệu chứng đã hồi phục sau khi ngừng dùng các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin. **Nên cân nhắc đến phù mạch ruột** ~~khi chẩn đoán phân biệt~~ đối với bệnh nhân đang sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin mà có đau bụng.

...

Các phản ứng dạng phản vệ

Containing products
(Quinapril,
Quinapril/Hydrochlorothiazide,
Ramipril,
Ramipril/Amlodipine and
Enalaprilat) November 2016”)

- Bổ sung cảnh báo cho tá dược lactose theo yêu cầu của CV số 5092/QLD-ĐK ngày 19/04/2017
- Sửa lỗi dịch thuật

Điều trị giải cảm ứng: Các bệnh nhân sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin trong thời gian điều trị giải cảm ứng với nọc côn trùng cánh màng đã có những phản ứng dạng phản vệ để doạ đến tính mạng. Trên cùng bệnh nhân đó, các phản ứng này đã hết khi ngừng tạm thời các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin, nhưng nே lại xuất hiện khi vô tình dùng lại.

...

Chen đồng thời hê Renin-Angiotensin: Chen đồng thời hê renin-angiotensin (renin-angiotensin system, hay RAS) ... Không nên sử dụng thường xuyên biện pháp phối hợp các chất tác dụng trên RAS, chỉ sử dụng biện pháp này cho những trường hợp cá biệt, kết hợp theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali huyết (Xem mục 4.3 Chóng chỉ định)

Tụt huyết áp: Tụt huyết áp có triệu chứng hiếm...những người ăn chế độ kiêng muối hay những người đang được thẩm tách.

Những bệnh nhân đã dùng thuốc lợi tiểu rồi khi bắt đầu điều trị bằng quinapril có thể xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng. Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, cần ngừng thuốc lợi tiểu trong 2 đến 3 ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. Nếu huyết áp không được kiểm soát với một mình quinapril, cần sử dụng lại thuốc lợi tiểu. Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu sử dụng quinapril với liều khởi đầu thấp (Xem mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Ở những bệnh nhân có suy tim xung huyết, những người có nguy cơ tụt huyết áp thái quá, điều trị bằng quinapril nên

Điều trị giải cảm ứng: Các bệnh nhân sử dụng thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin trong thời gian điều trị giải cảm ứng với nọc côn trùng cánh màng đã có những phản ứng dạng phản vệ để doạ đến tính mạng. Trên cùng bệnh nhân đó, các phản ứng này đã hết khi ngừng tạm thời các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin, nhưng lại xuất hiện khi vô tình dùng lại.

...

Úc chế kép hê renin-angiotensin :

Úc chế kép hê renin-angiotensin (RAS) ... Không nên thường xuyên phối hợp các chất tác dụng trên RAS, chỉ sử dụng biện pháp này cho những trường hợp cá biệt, kết hợp theo dõi chặt chẽ chức năng thận và nồng độ kali huyết (Xem mục 5.3 Chóng chỉ định)

Tụt huyết áp:

Tụt huyết áp có triệu chứng hiếm..., những người ăn chế độ kiêng muối hay những người đang thẩm tách máu.

Những bệnh nhân đã dùng thuốc lợi tiểu khi bắt đầu điều trị bằng quinapril có thể xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng. Những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, cần ngừng thuốc lợi tiểu trong 2 đến 3 ngày trước khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. Nếu huyết áp không được kiểm soát với quinapril đơn độc, cần sử dụng lại thuốc lợi tiểu. Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, nên bắt đầu sử dụng quinapril với liều khởi đầu thấp (Xem mục 7 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). *✓*

Ở những bệnh nhân có suy tim sung huyết, những người có nguy cơ tụt huyết áp thái quá, điều trị bằng quinapril nên được

được bắt đầu với liều được khuyến cáo dưới sự giám sát chặt chẽ, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ ~~của y tế~~ trong 2 tuần đầu của đợt điều trị và bắt cứ khi nào cần tăng liều quinapril.

Nếu xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng ...Tụt huyết áp **thoảng** qua không phải là một chống chỉ định đối với việc tiếp tục dùng quinapril, ...

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hiếm khi có liên quan tới việc mất bạch cầu hạt và ức chế tuỷ xương ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, nhưng gặp với tần suất nhiều hơn ở các bệnh nhân có suy thận, đặc biệt nếu họ có đồng thời bệnh mạch collagen.

...

Bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh

Xem mục **4.6 Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.**

Suy giảm chức năng thận

Do việc ức chế...có thể liên quan tới giảm niệu và/hoặc nito urê huyết (BUN) tiền triền và hiếm gặp suy thận cấp và/hoặc tử vong (xem mục **4.8 Tác dụng không mong muốn**).

Thời gian bán huỷ của quinaprilat bị kéo dài khi độ thanh thải creatinin giảm. Cần sử dụng liều khởi đầu thấp của quinapril ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < **60 mL/phút** (xem mục **4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng**)...

Ở một vài bệnh nhân có tăng huyết áp hay suy tim nhưng không có bệnh mạch máu thận tồn tại từ trước một cách rõ ràng, đã có hiện tượng tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết **thanh**, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi

bắt đầu với liều được khuyến cáo dưới sự giám sát **y tế** chặt chẽ, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu của đợt điều trị và bắt cứ khi nào cần tăng liều quinapril.

Nếu xuất hiện tụt huyết áp có triệu chứng,...Tụt huyết áp **thoảng** qua không phải là một chống chỉ định đối với việc tiếp tục dùng quinapril, ...

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hiếm khi có liên quan tới việc mất bạch cầu hạt và ức chế tuỷ xương ở các bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, nhưng gặp với tần suất nhiều hơn ở các bệnh nhân có suy thận, đặc biệt nếu **bệnh nhân** đồng thời bị **bệnh** mạch collagen.

...

Bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh

Xem mục **6 Thận trọng khi dùng thuốc; Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.**

Suy giảm chức năng thận

Do việc ức chế...có thể liên quan tới giảm niệu và/hoặc nito urê huyết (BUN) tiền triền và hiếm gặp suy thận cấp và/hoặc tử vong (xem mục **8 Tác dụng không mong muốn**).

Thời gian bán huỷ của quinaprilat bị kéo dài khi độ thanh thải creatinin giảm. Cần sử dụng liều khởi đầu thấp của quinapril ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < **60 mL/phút** (xem mục **5.2 Liều dùng và cách dùng**)...

Ở một vài bệnh nhân có tăng huyết áp hay suy tim nhưng không có bệnh mạch máu thận tồn tại từ trước một cách rõ ràng, đã có hiện tượng tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết **thanh**, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi

ràng, đã có hiện tượng tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết tương, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi quinapril được sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu. Né thường xuất hiện nhiều hơn ở các bệnh nhân có suy thận từ trước. Cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc quinapril.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, quan sát thấy sự tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết tương ở vài bệnh nhân sau khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin và/hoặc thuốc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này cần theo dõi chức năng thận trong vài tuần của đợt điều trị (xem mục 4.8 Tác dụng không mong muốn).

...

Tăng kali máu

Những bệnh nhân khi sử dụng quinapril đơn độc cũng có thể gặp phải tăng nồng độ kali trong huyết tương. Do nguy cơ của việc tăng cường thêm sự tăng nồng độ kali trong huyết tương, khuyên cáo khi dùng thuốc phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali hay các thuốc khác được biết là tăng mứe-kali huyết, nên khoi đầu thận trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết của bệnh nhân (xem mục 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Khi sử dụng phối hợp, quinapril có thể làm giảm hiện tượng giảm kali trong huyết thanh do bị cảm ứng bởi thuốc lợi tiểu thiazid.

quinapril được sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu. Tình trạng này thường xuất hiện nhiều hơn ở các bệnh nhân có tiền sử suy thận. Cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc quinapril.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, quan sát thấy sự tăng nito urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh ở vài bệnh nhân sau khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin và/hoặc thuốc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này cần theo dõi chức năng thận trong vài tuần của đợt điều trị (xem mục 8 Tác dụng không mong muốn).

...

Tăng kali máu

Những bệnh nhân khi sử dụng quinapril đơn độc cũng có thể bị tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Do nguy cơ làm nặng thêm tình trạng tăng nồng độ kali trong huyết thanh, khuyên cáo khi dùng thuốc phối hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali hay các thuốc khác được biết là làm tăng kali huyết, nên dùng thuốc thận trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân (xem mục 7 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Khi sử dụng phối hợp, quinapril có thể làm giảm hiện tượng giảm kali trong huyết thanh do bị cảm ứng bởi thuốc lợi tiểu thiazid.

Ha natri máu và Hôi chứng tiết hoóc-môn bài niệu không thích hợp (Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH)

Hội chứng tiết hoóc-môn bài niệu không thích hợp (Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) và sau đó hạ natri máu đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị với các chất ức chế ACE khác. Khuyến nghị theo dõi

THAI LAN

<p><u>Tụt đường huyết và đái tháo đường</u></p> <p>...</p> <p><u>Ho</u></p> <p>...</p> <p><u>Phẫu thuật/gây mê</u></p> <p>Cần thận trọng...Điều này có thể dẫn tới tụt huyết áp, có thể được điều trị bằng truyền dịch.</p> <p><u>Thông tin cho bệnh nhân</u></p> <p><u>Mang thai:</u> Không dùng quinapril cho phụ nữ mang thai, dù định có thai, hoặc có thể có thai và những phụ nữ không dùng biện pháp tránh thai thích hợp do các tác dụng tiềm tàng của thuốc có thể gây tổn thương nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong đối với bào thai đang phát triển (xem mục 5.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh).</p> <p>...</p> <p><u>Tụt huyết áp:</u> ...</p> <p>Tất cả các bệnh nhân cần được cảnh báo rằng việc uống không đủ nước, ra mồ hôi quá nhiều, hay mất nước có thể dẫn đến tụt huyết áp thái quá do giảm thể tích dịch. Các nguyên nhân khác làm giảm thể tích tuần hoàn như là nôn hay tiêu chảy cũng có thể dẫn đến tụt huyết áp, các bệnh nhân cần hỏi ý kiến bác sĩ.</p>	<p>thường xuyên nồng độ natri trong huyết thanh ở người cao tuổi và các bệnh nhân khác có nguy cơ hạ natri máu.</p> <p><u>Tụt đường huyết và đái tháo đường</u></p> <p>...</p> <p><u>Ho</u></p> <p>...</p> <p><u>Phẫu thuật/gây mê</u></p> <p>Cần thận trọng...Điều này có thể dẫn tới tụt huyết áp, có thể được điều chỉnh bằng truyền dịch.</p> <p><u>Thông tin cho bệnh nhân</u></p> <p><u>Mang thai:</u> Không dùng quinapril cho phụ nữ mang thai, dù định có thai, hoặc có thể có thai và những phụ nữ không dùng biện pháp tránh thai thích hợp do các tác dụng tiềm tàng của thuốc có thể gây tổn thương nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong đối với bào thai đang phát triển (xem mục 5.3 Chống chỉ định và mục 6 Thận trọng khi dùng thuốc, bệnh suất và tử suất của phôi thai/trẻ sơ sinh).</p> <p>...</p> <p><u>Tụt huyết áp:</u> ...</p> <p>Tất cả các bệnh nhân cần được cảnh báo rằng việc uống không đủ nước, ra mồ hôi quá nhiều, hay mất nước có thể dẫn đến tụt huyết áp thái quá do giảm thể tích dịch. Các nguyên nhân khác làm giảm thể tích tuần hoàn như là nôn hay tiêu chảy cũng có thể dẫn đến tụt huyết áp, các bệnh nhân cần hỏi ý kiến bác sĩ.</p>
---	---

<p>...</p> <p><u>Giảm bạch cầu trung tính</u>: Các bệnh nhân eần được khuyến cáo đề báo cáo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm trùng (viêm họng, sốt) vì đó có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu trung tính.</p> <p>...</p> <p><u>GHI CHÚ</u>: Cũng như nhiều thuốc khác...Thông tin này nhằm mục đích giúp sử dụng thuốc này an toàn và hiệu quả. Thông tin này không cho thấy hết tất cả những tác dụng mong muốn hay những tác dụng bất lợi có thể có của thuốc này.</p>	<p><u>Giảm bạch cầu trung tính</u>: Các bệnh nhân nên được khuyến cáo cần báo cáo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm trùng (viêm họng, sốt) vì đó có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu trung tính.</p> <p>...</p> <p><u>GHI CHÚ</u>: Cũng như nhiều thuốc khác...Thông tin này nhằm mục đích giúp sử dụng thuốc này an toàn và hiệu quả. Thông tin này không cho thấy hết tất cả những tác dụng mong muốn hay những tác dụng bất lợi có thể có của thuốc này.</p> <p>Lactose</p> <p>Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose/galactose không được dùng thuốc này.</p>	
<p>4.6 Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú</p> <p><u>Mang thai</u></p> <p>Chống chỉ định quinapril ở phụ nữ có thai (xem mục 4.3 Chống chỉ định). Các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin có thể gây thương tật và tử vong ở bào thai và trẻ sơ sinh. Khi phụ nữ đang điều trị bằng quinapril mà có thai thì phải ngừng dùng thuốc.</p> <p>Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với các thuốc úc chế men chuyển dạng angiotensin có thể tăng nguy cơ dị tật hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Cũng có báo cáo về sinh non, hạ huyết áp, rối loạn hệ thống thận (bao gồm suy thận), giảm sản sọ, chứng ít dịch ói, co cứng chi, dị dạng sọ mặt, phát triển giảm sản phổi, phát triển bất thường trong tử cung, ống động mạch mỏ, tử vong ở bào thai và/hoặc ở trẻ mới sinh</p>	<p>Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú</p> <p><u>Mang thai</u></p> <p>Chống chỉ định dùng quinapril ở phụ nữ có thai (xem mục 5.3 Chống chỉ định). Chất úc chế ACE có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và nhũ nhi khi được dùng ở phụ nữ mang thai. Nếu phụ nữ có thai khi đang dùng quinapril, cần ngưng dùng thuốc.</p> <p>Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với chất úc chế ACE trong thai kỳ có thể bị tăng nguy co dị tật bẩm sinh ở hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Cũng đã có báo cáo về trẻ sinh non, hạ huyết áp, rối loạn hệ thận (bao gồm suy thận), giảm sản sọ, thiếu ói, co cứng chi, dị tật sọ mặt, phôi phát triển không đầy đủ hoặc ngưng phát triển, chậm tăng trưởng trong tử cung, còn ống động mạch, tử vong thai nhi và/hoặc tử vong ở trẻ sơ sinh có</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>

<p>liên quan đến mẹ dùng các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin. Bệnh nhân và bác sĩ cần nhận thức rằng chứng ứt dịch ối có thể không xảy ra cho đến sau khi bào thai có tồn thương không hồi phục được duy trì liên tục.</p>	<p>liên quan đến việc người mẹ dùng chất ức chế ACE. Bệnh nhân và bác sĩ cần biết rằng thiểu ối có thể không xuất hiện cho đến sau khi thai nhi đã bị một tổn thương không thể phục hồi.</p>	
<p>Trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với các thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin khi trong bụng mẹ cần được quan sát kỹ về hạ huyết áp, thiểu niệu, và tăng kali huyết. Nếu thiểu niệu xuất hiện, cần chăm sóc trực tiếp để hỗ trợ về huyết áp và truyền dịch thận.</p>	<p>Trẻ sơ sinh có thể đã phơi nhiễm với chất ức chế ACE trong tử cung cần được theo dõi hạ huyết áp, thiểu niệu và tăng kali máu một cách chặt chẽ. Nếu xảy ra thiểu niệu, cần chú ý điều trị để hỗ trợ cho huyết áp và lưu lượng máu đến thận.</p>	
<p><u>Phụ nữ cho con bú</u></p>	<p><u>Me cho con bú</u></p>	
<p>Quinapril được tiết vào sữa mẹ ở nồng độ giới hạn. Do vậy, cần thận trọng khi chỉ định quinapril cho phụ nữ cho con bú.</p>	<p>Các chất ức chế ACE, bao gồm quinapril, tiết ra trong sữa mẹ một cách hạn chế. Vì vậy, cần thận trọng khi cho phụ nữ cho con bú dùng quinapril.</p>	
<p>4.7 Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc Khả năng tham gia vào các hoạt động như điều khiển máy móc và mô-tô, có thể bị giảm sút đặc biệt trong thời gian đầu của đợt điều trị với quinapril.</p>	<p>Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc Khả năng tham gia các hoạt động như vận hành máy móc hoặc vận hành phương tiện đi lại có động cơ có thể bị suy giảm, đặc biệt là khi bắt đầu dùng liệu pháp quinapril.</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>
<p>4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p><u>Tetracyclin và các thuốc khác có tương tác với magnesi</u></p>	<p>7. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p><u>Tetracyclin và các thuốc khác có tương tác với ma-giê</u></p>	<p>- Bổ sung thông tin về tương tác với các thuốc và các dạng tương tác khác. (Tài liệu tham khảo: Clinical Overview, To Support Proposed Revisions To The Product Information For Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-Containing products (Quinapril, Quinapril/Hydrochlorothiazide, Ramipril, Ramipril/Amlodipine and Enalaprilat) November 2016.)</p>
<p><u>Lithium</u></p> <p>Tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và triệu chứng ngộ độc lithium đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời lithium và thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin</p>	<p><u>Lithium</u></p> <p>Tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và triệu chứng ngộ độc lithium đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời lithium và thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin do</p>	<p>Sửa lỗi dịch thuật</p>

do tác dụng làm mất natri của các thuốc này. Nên thận trọng khi sử dụng phối hợp các thuốc này và cần theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết tương. Nếu sử dụng đồng thời với cả thuốc lợi tiểu, nó có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc với lithium.

Các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2

...

Các thuốc ức chế đích của rapamycin trên động vật có vú (mTOR) hoặc Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-IV):

Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc ức chế mTOR (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế mTOR hoặc thuốc ức chế DPP-IV ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin.

...

Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu

Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân mới sử dụng các thuốc lợi tiểu gần đây, có thể thỉnh thoảng e~~o~~ sự giảm thái quá của huyết áp sau khi khởi đầu điều trị bằng quinapril....2 giờ sau khi sử dụng liều đầu tiên của quinapril (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng).

Các thuốc làm tăng kali huyết

Quinapril là một thuốc...Do đó, cần điều trị thận trọng và có

tác dụng làm mất natri của các thuốc này. Nên thận trọng khi sử dụng phối hợp các thuốc này và cần theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết thanh. Nếu sử dụng đồng thời với cả thuốc lợi tiểu, nó có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc với lithium.

Các thuốc kháng viêm không steroid bao gồm chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2

...

Các thuốc khác được biết là nguyên nhân gây phù mạch.

Bệnh nhân dùng đồng thời quinapril với liệu pháp thuốc ức chế mTOR (ví dụ như temsirolimus) hoặc thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (ví dụ như vildagliptin) hoặc một chất ức chế endopeptidase trung tính có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế mTOR hoặc thuốc ức chế DPP-IV hoặc một chất ức chế endopeptidase trung tính ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin.

...

Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu

Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những bệnh nhân mới sử dụng các thuốc lợi tiểu gần đây, có thể thỉnh thoảng bị giảm huyết áp quá mức sau khi khởi đầu điều trị bằng quinapril. ...2 giờ sau khi sử dụng liều đầu tiên của quinapril (xem mục 6 Thận trọng khi dùng thuốc và mục 5.2 Liều dùng và cách dùng).

Các thuốc làm tăng kali trong huyết thanh

Quinapril là một thuốc ...Do đó, cần điều trị thận trọng và có các biện pháp theo dõi thích hợp nồng độ kali trong huyết

các biện pháp theo dõi thích hợp nồng độ kali trong huyết tương khi sử dụng phối hợp quinapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, triamteren, hay amilorid), các chế phẩm bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác được biết làm tăng nồng độ kali trong huyết tương. (xem mục **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**). Ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương, việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin với sulfamethoxazol/trimethoprim ...

Chen đồng thời hệ Renin-Angiotensin

~~Chen đồng thời hệ renin-angiotensin do dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hoặc aliskiren có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp,...~~

Không dùng quinapril kết hợp với aliskiren trên bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²), bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mmol/L) hoặc bệnh nhân suy tim ~~xung~~ huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục **4.3 Chống chỉ định**).

Không dùng quinapril kết hợp...hoặc bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục **4.3 Chống chỉ định**)

4.8. Tác dụng không mong muốn

~~Quinapril đã được đánh giá về độ an toàn trên 4960 đối tượng và bệnh nhân và đều được dung nạp tốt. Trong số này, 3203 bệnh nhân bao gồm 655 bệnh nhân cao tuổi, đã tham gia vào trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Quinapril cũng đã được đánh giá về độ an toàn khi sử dụng~~

thanh khi sử dụng phối hợp quinapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ, spironolacton, triamteren, hay amilorid), các chế phẩm bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác được biết làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh. (xem mục **6 Thận trọng khi dùng thuốc**). Ở bệnh nhân cao tuổi hoặc bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương, việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin với sulfamethoxazol/trimethoprim...

Ức chế kép hệ Renin-Angiotensin

Ức chế kép hệ renin-angiotensin do dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin hoặc aliskiren có thể làm tăng nguy cơ tụt huyết áp,...

Không dùng quinapril kết hợp với aliskiren trên bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, bệnh nhân suy thận mức độ vừa đến nặng (GFR <60 mL/phút/1,73 m²), bệnh nhân tăng kali huyết (>5 mmol/L) hoặc bệnh nhân suy tim **sung** huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục **5.3 Chống chỉ định**).

Không dùng quinapril kết hợp ...hoặc bệnh nhân suy tim xung huyết kèm theo hạ huyết áp (xem mục **5.3 Chống chỉ định**)

8 TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$)

- Bổ sung thông tin về tác dụng không mong muốn theo yêu cầu của CV số 5092/QLD-ĐK ngày 19/04/2017
- Sửa lỗi dịch thuật

lâu dài ở trên 1400 bệnh nhân được điều trị trong thời gian 1 năm hoặc dài hơn.

Các tác dụng phụ gặp phải thường là nhẹ hoặc thoáng qua. Các tác dụng phụ thường gặp nhất ở trên lâm sàng trong các thử nghiệm có đối chứng là đau đầu (7,2%), chóng mặt (5,5%), ho (3,9%), mệt mỏi (3,5%), viêm mũi (3,2%), buồn nôn và/hoặc nôn (2,8%) và đau cơ (2,2%). Cần chú ý rằng, đặc tính chung là, ho và ho khan kéo dài và tự hết sau khi dùng điều trị.

Tỷ lệ ngừng điều trị do các tác dụng phụ là 5,3% ở các bệnh nhân điều trị bằng quinapril trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Các tác dụng phụ gặp phải xuất hiện ở >1% bệnh nhân trong số 3203 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, những bệnh nhân này được điều trị bằng quinapril có hay không dùng kèm theo với thuốc lợi tiểu, được trình bày dưới đây. Tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải ở tiêu nhóm 655 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được đưa ra để so sánh. Tác dụng phụ gặp phải ở tiêu nhóm 2005 bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp bằng quinapril đơn độc trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng cũng được trình bày.

Phản trắcm bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng

	Quinapril ±%	Thuốc lợi tiểu	Đơn trị liệu	Placebo
Tác dụng	Tổng cộng	≥65 tuổi	% N=	% N=

Rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$)

Chưa rõ (chưa thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có)

Phản ứng bất lợi thường gặp nhất được phát hiện trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là đau đầu (7,2%), chóng mặt (5,5%), ho (3,9%), mệt mỏi (3,5%), viêm mũi (3,2%), buồn nôn và/hoặc nôn (2,8%) và đau cơ (2,2%).

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa rõ	Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa rõ	Phản ứng dạng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng kali huyết
	Chưa rõ	Hạ natri huyết (xem mục 6 Thận trọng khi dùng thuốc)
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ
	Ít gặp	Tình trạng lẩn lộn, trầm cảm, lo lắng
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu, dị cảm
	Ít gặp	Cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, buồn ngủ
	Hiếm gặp	Rối loạn thăng bằng, ngất
	Chưa rõ	Tai biến mạch máu não/xuất huyết não
Rối loạn mắt	Ít gặp	Giảm thị lực <i>nh</i>
	Rất hiếm gặp	Nhìn mờ

phụ	N= 3203*	N= 655	2005**	579**
Đau đầu	7,2	4,0	8,1	16,9
Choáng váng	5,5	6,6	4,1	4,3
Heo	3,9	4,1	3,2	1,4
Mệt mỏi	3,5	3,5	3,2	2,1
Buồn nôn và/hoặc nôn	2,8	3,8	2,3	2,6
Đau cơ	2,2	1,2	1,7	3,3
Đi ngoài	2,0	2,4	1,9	1,0
Đau ngực	2,0	1,8	1,2	1,9
Đau bụng	1,9	1,8	2,0	2,2
Khó tiêu	1,6	1,2	1,9	1,2
Khó thở	1,5	2,3	0,9	0,5
Đau lưng	1,4	1,7	1,3	1,0
Viêm họng	1,3	0,5	1,5	1,9
Mất ngủ	1,3	0,8	1,3	0,7
Tụt	1,1	1,8	1,0	0,0

Rối loạn tai và tai trong	Ít gặp	Chóng mặt, ù tai
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực
Rối loạn mạch	Thường gặp	Giảm huyết áp
	Ít gặp	Giãn mạch
	Chưa rõ	Hạ huyết áp tư thế đứng
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Khó thở, ho
	Ít gặp	Khô họng
	Hiếm gặp	Viêm phổi có tăng bạch cầu ura eosin
	Chưa rõ	Co thắt phế quản Trong các trường hợp cá biệt, nghẽn đường hô hấp trên do phù mạch (có thể gây tử vong)
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Nôn, tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, buồn nôn
	Ít gặp	Đầy hơi, khô miệng
	Hiếm gặp	Viêm lưỡi, táo bón, loạn vị giác
	Rất hiếm gặp	Tắc ruột, phù mạch ruột non
	Chưa rõ	Viêm tuy*
Rối loạn gan-mật	Chưa rõ	Viêm gan, vàng da ú mật
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phù mạch, phát ban, ngứa, tăng tiết mồ hôi
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, pemphigus, mày đay

huyết áp				
Đi cảm	1,1	0,9	1,0	0,9
* Bao gồm 454 bệnh nhân được điều trị suy tim xung huyết.				
** Bao gồm các bệnh nhân chỉ được điều trị tăng huyết áp.				

Các tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng có khả năng, có thể hay chắc chắn có liên quan đến, hay có mối liên quan không chắc chắn tới điều trị xuất hiện trong khoảng 0,5% đến <1% (ngoại trừ nhu đã ghi chú) trong số các bệnh nhân được điều trị bằng quinapril (có kèm hay không kèm theo thuốc lợi tiểu) trong các thử nghiệm có đối chứng hay không có đối chứng và các tác dụng phụ gặp phải ít hơn ở trong các thử nghiệm lâm sàng hay các tác dụng phụ xuất hiện sau khi thuốc đã đưa ra thị trường (được đánh dấu *) bao gồm:

Rối loạn máu và hê bạch huyết: Thiếu máu tan máu*, chứng giảm tiêu cầu*

Rối loạn hê miễn dịch: Phản ứng phản vệ*

Rối loạn tâm thần: Trầm cảm, căng thẳng

Rối loạn hê thần kinh: Ngủ gà, chóng mặt

Rối loạn mắt: Giảm thị lực

Rối loạn tim: Cơn đau thắt ngực, đánh trống ngực, tim đập nhanh

Rối loạn mạch: Hạ huyết áp tư thế*, ngất*, giãn mạch

Rối loạn hê tiêu hóa: Khô miệng hoặc họng, đầy hơi, viêm tụy*

Rất hiếm gặp	Viêm da vảy nến
Chưa rõ	Hội chứng Stevens Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da tróc vảy, rụng tóc, phản ứng nhạy sáng. Các rối loạn da có thể liên quan đến sốt, đau cơ và khớp (đau cơ, đau khớp, viêm khớp), viêm mạch (viêm ở mạch), viêm mô huyết thanh và các thay đổi nhất định trong giá trị xét nghiệm (tăng bạch cầu ura eosin, tăng bạch cầu và/hoặc tăng kháng thể kháng nhân, tăng tốc độ lắng hồng cầu).
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	Thường gặp
	Ít gặp
Các xét nghiệm	Thường gặp
<i>✓</i>	Chưa rõ

Rối loạn da và mô dưới da: Rung tóc*, viêm da tróc mảnh*, tăng tiết mồ hôi, bệnh pemphigut, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng*, ngứa, phát ban

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Chứng đau khớp

Rối loạn thận và tiết niệu: Nhiễm trùng đường tiêu (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Rối loạn hệ sinh sản và vú: Bất lực

Rối loạn bẩm sinh, có tính chất gia đình và di truyền: Xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.6 Ánh hưởng tới khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú.

Rối loạn toàn thân và tai nũi dùng thuốc: Phù (ngoại vi và toàn thân)

Các tác dụng phụ hiếm gặp: Phù mạch* (0,1%) đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng quinapril (xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trong khi ít gặp với quinapril, viêm phổi tăng bạch cầu eosin* và viêm gan đã được báo cáo ở các thuốc ức chế men chuyển đổi angiotensin khác.

Kết quả xét nghiệm sinh hóa lâm sàng

Mất bạch cầu hạt và giảm bạch cầu trung tính hiếm khi được báo cáo (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Tăng Kali máu: xem mục 4.3 Chống chỉ định và mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng.

Creatinin và nito urê huyết (BUN): tăng 2% nồng độ creatinin huyết tương và 2% nito urê huyết (BUN) ($> 1,25$ lần giới hạn trên của mức bình thường) được quan sát thấy ở các bệnh nhân được điều trị quinapril đơn độc. Sự tăng này

		PDH bẩm sinh, các trường hợp thiếu máu tán huyết riêng lẻ đã được báo cáo.
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Viêm họng, viêm mũi
	Ít gặp	Viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm xoang

* Viêm tụy hiếm khi được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với các chất ức chế ACE; trong một số trường hợp, viêm tụy đã gây tử vong.

** Các giá trị này thường xuất hiện hơn ở các bệnh nhân đang dùng đồng thời liệu pháp lợi tiểu so với những bệnh nhân chỉ dùng quinapril. Những giá trị tăng lên này thường hồi phục khi tiếp tục điều trị.

Viêm mạch và nở hóa tuyến vú đã được báo cáo với các thuốc ức chế ACE khác và không thể loại trừ khả năng những tác dụng không mong muốn này là do nhóm thuốc này gây ra.

Hội chứng tiết hoóc-môn bài niệu không thích hợp (SIADH) sau đó bị giảm nồng độ natri trong máu đã được quan sát thấy trên một số bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế ACE khác (xem mục 6 Thận trọng khi dùng thuốc).

✓

thường trở lại bình thường nếu tiếp tục điều trị (xem mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).		
4.9 Quá liều Liều gây tử vong 50% (LD_{50}) của quinapril ở chuột nhắt... Thâm tách máu và thâm tách phúc mạc có ít tác dụng lên sự đào thải của quinapril và quinaprilat.	9 QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ Liều gây tử vong 50% (LD_{50}) của quinapril ở chuột nhắt... Thâm tách máu và thâm tách phúc mạc ít có tác dụng lên sự đào thải của quinapril và quinaprilat.	Sửa lỗi dịch thuật
6.2 Tương kỵ Không có 6.3 Thời hạn sử dụng 24 tháng kể từ ngày sản xuất 6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C . Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất	10 ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG 10.1 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C . 10.2 Hạn dùng 24 tháng kể từ ngày sản xuất.	
Nhà sản xuất: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức. ⑧ Nhãn hiệu đã đăng ký. LPD date: November 17, 2015. Reference CDS date: June 09, 2015.	11 TÊN, ĐỊA CHỈ, LOGO (NẾU CÓ) CỦA NHÀ SẢN XUẤT Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức. 12 NGÀY PHÊ DUYỆT Tiêu chuẩn kỹ thuật: Nhà sản xuất. ⑧ Nhãn hiệu đã đăng ký. LPD-PIL date: October 30, 2017 Reference CDS date: November 21, 2016 Reference UK SPC date: October 2017	