

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

1. Tên thuốc: **Captopril DWP 50mg**

2. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Captopril 50 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Microcrystalline cellulose PH 102, Calci hydrophosphat khan, Crospovidon, Butylated hydroxytoluene, Acid stearic, Colloidal silicon dioxide, Magnesi stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình tròn, màu trắng hoặc gần như trắng, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định

Tăng huyết áp: Điều trị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, chỉ sử dụng khi liệu pháp tiêu chuẩn không hiệu quả hoặc không phù hợp.

Suy tim sung huyết: Captopril được chỉ định để điều trị suy tim sung huyết. Thuốc nên được sử dụng cùng với thuốc lợi tiểu, glycosid tim và thuốc chẹn beta khi thích hợp.

Cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa ở những bệnh nhân dùng liều trên 100 mg / ngày phối hợp thêm hoặc bỏ bớt thuốc lợi tiểu, ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc những người bị suy tim sung huyết nặng.

Nhồi máu cơ tim:

- *Điều trị ngắn hạn (4 tuần):* Captopril được chỉ định ở bất kỳ bệnh nhân nào ổn định về mặt lâm sàng trong vòng 24 giờ đầu sau khi bị nhồi máu.

- *Phòng ngừa dài hạn suy tim có triệu chứng:* Captopril được chỉ định ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng (phân suất tống máu $\leq 40\%$), đã ổn định về mặt lâm sàng sau nhồi máu cơ tim để tăng khả năng sống, trì hoãn khởi phát suy tim có triệu chứng, giảm nhập viện do suy tim và giảm nhồi máu cơ tim tái phát và giảm can thiệp bằng thủ thuật tái thông mạch vành.

Trước khi bắt đầu điều trị, nên đánh giá chức năng tim bằng xạ tâm thất ký hoặc siêu âm tim.

- *Bệnh thận do đái tháo đường type I :* Captopril được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin để điều trị bệnh thận đái tháo đường macroproteinuric (microalbumin niệu lớn hơn 30 mg / ngày). Captopril có thể ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh thận và làm giảm các biến cố lâm sàng liên quan như lọc máu, ghép thận và tử vong.

Captopril có thể sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Captopril có thể được dùng trước, trong và sau bữa ăn.



Liều dùng:

Liều nên được cá nhân hóa theo từng bệnh nhân và đáp ứng huyết áp. Liều tối đa hàng ngày là 150 mg.

Người lớn

Tăng huyết áp: Điều trị bằng captopril nên ở liều thấp nhất có hiệu quả và phải được điều chỉnh theo nhu cầu của bệnh nhân.

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 25-50 mg / ngày chia hai lần. Liều có thể được tăng dần, với khoảng thời gian ít nhất là 2 tuần, đến 100-150 mg / ngày chia hai lần khi cần thiết để đạt được huyết áp mục tiêu. Captopril có thể được sử dụng một mình hoặc với các thuốc hạ huyết áp khác. Chế độ dùng thuốc 1 lần / ngày có thể thích hợp khi dùng đồng thời với thuốc hạ huyết áp như thuốc lợi tiểu thiazid.

Ở những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (giảm thể tích máu, tăng huyết áp mạch máu, mất bù tim) thì nên bắt đầu với một liều duy nhất 6,25 mg hoặc 12,5 mg. Việc bắt đầu điều trị này tốt nhất nên diễn ra dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Sau đó, tăng lên hai liều mỗi ngày. Liều có thể được tăng dần lên 50 mg / ngày trong một hoặc hai liều và nếu cần thiết lên 100 mg / ngày trong một hoặc hai liều.

Suy tim sung huyết: Captopril phải được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Liều khởi đầu thông thường là 6,25 mg - 12,5 mg 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Việc điều chỉnh đến liều duy trì (75 - 150 mg / ngày) nên được thực hiện dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, tình trạng lâm sàng và khả năng dung nạp, tối đa là 150 mg / ngày chia làm nhiều lần. Liều nên được tăng dần, với khoảng thời gian ít nhất là 2 tuần để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân.

Nhồi máu cơ tim:

- **Điều trị ngắn hạn:** Điều trị bằng captopril ở những bệnh nhân có huyết động ổn định nên bắt đầu tại bệnh viện càng sớm càng tốt sau khi xuất hiện các dấu hiệu và / hoặc triệu chứng. Liều thử nghiệm 6,25 mg nên được sử dụng, với liều 12,5 mg được dùng trong 2 giờ sau đó và liều 25 mg sau đó 12 giờ. Từ ngày hôm sau, nên dùng captopril với liều 100 mg / ngày, chia làm hai lần mỗi ngày, trong 4 tuần, nếu bảo đảm được là không có phản ứng huyết động bất lợi. Vào cuối 4 tuần điều trị, tình trạng của bệnh nhân nên được đánh giá lại trước khi đưa ra quyết định liên quan đến điều trị giai đoạn sau nhồi máu cơ tim.

- **Điều trị dài hạn:** Nếu điều trị bằng captopril không được bắt đầu trong 24 giờ đầu tiên của giai đoạn nhồi máu cơ tim cấp tính, thì nên tiến hành điều trị từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 16 sau nhồi máu khi đã đạt được các điều kiện điều trị cần thiết (huyết động học ổn định và kiểm soát được tất cả các vị trí thiếu máu cục bộ còn lại). Nên bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ (đặc biệt về huyết áp) cho đến khi đạt được liều 75 mg. Liều ban đầu phải thấp, đặc biệt nếu bệnh nhân có huyết áp bình thường hoặc thấp khi bắt đầu điều trị. Nên bắt đầu điều trị với liều 6,25 mg, sau đó là 12,5 mg x 3 lần / ngày trong 2 ngày và sau đó 25 mg x 3 lần / ngày nếu bảo đảm được là không có phản ứng huyết động bất lợi. Liều khuyến cáo để bảo vệ tim mạch hiệu quả khi điều trị lâu dài là 75 đến 150 mg mỗi ngày chia làm hai hoặc ba

liều. Trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng, như trong suy tim, có thể giảm liều thuốc lợi tiểu và / hoặc thuốc giãn mạch dùng đồng thời khác để đạt được liều captopril ổn định. Khi cần thiết, liều captopril nên được điều chỉnh phù hợp với các phản ứng lâm sàng của bệnh nhân. Captopril có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị nhồi máu cơ tim khác như thuốc làm tan huyết khối, thuốc chẹn beta và acid acetylsalicylic.

Bệnh thận do tiểu đường loại I : Liều khuyến cáo là 75-100 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần. Captopril có thể được dùng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc tác dụng trung ương hoặc thuốc giãn mạch nếu chỉ dùng captopril mà giảm huyết áp.

Bệnh nhân suy thận

Vì captopril được đào thải chủ yếu qua thận, nên giảm liều hoặc tăng khoảng cách dùng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Khi cần điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc lợi tiểu quai (ví dụ furosemid) được ưu tiên sử dụng ở bệnh nhân suy thận nặng hơn là thuốc lợi tiểu thiazid. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, liều hàng ngày sau đây có thể được khuyến cáo để tránh tích lũy captopril.

Thanh thải creatinin (ml / phút / 1,73 m ²)	Liều khởi đầu hàng ngày (mg)	Liều tối đa hàng ngày (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
<10	6,25	37,5

Người cao tuổi

Như với các thuốc hạ huyết áp khác, nên cân nhắc bắt đầu điều trị với liều khởi đầu thấp hơn (6,25 mg, 2 lần/ngày) ở bệnh nhân cao tuổi do có thể bị suy giảm chức năng thận và rối loạn chức năng cơ quan khác.

Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng huyết áp và giữ ở liều thấp nhất có thể để đạt được sự kiểm soát thích hợp.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Hiệu quả và an toàn của captopril chưa được thiết lập đầy đủ. Việc sử dụng captopril ở trẻ em và thanh thiếu niên nên được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 0,3 mg / kg thể trọng. Đối với những bệnh nhân cần thận trọng đặc biệt (trẻ em bị rối loạn chức năng thận, trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi, vì chức năng thận không giống ở trẻ lớn và người lớn) liều khởi đầu chỉ nên là 0,15 mg captopril / kg thể trọng. Nói chung, captopril được dùng cho trẻ em 3 lần / ngày, nhưng liều lượng và khoảng cách dùng thuốc phải được điều chỉnh riêng theo đáp ứng của bệnh nhân.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với captopril và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) khác, hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị thuốc ức chế ACE trước đó.

Phù mạch do di truyền hoặc vô căn.

3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời captopril với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($\text{GFR} < 60 \text{ ml / phút / } 1,73 \text{ m}^2$).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tụt huyết áp: Hiếm khi thấy tụt huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Hạ huyết áp có triệu chứng dễ xảy ra hơn ở những bệnh nhân tăng huyết áp giảm thể tích và / hoặc hạ natri máu khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy, nôn mửa hoặc chạy thận nhân tạo. Suy giảm thể tích và / hoặc hạ natri máu nên được điều chỉnh trước khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và nên xem xét liều khởi đầu thấp hơn. Bệnh nhân suy tim có nguy cơ hạ huyết áp cao hơn và nên dùng liều khởi đầu thấp hơn khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Mức độ giảm là lớn nhất ở giai đoạn sớm của quá trình điều trị; tác dụng này ổn định trong vòng một hoặc hai tuần, và thường trở lại mức trước khi điều trị, mà không giảm hiệu quả điều trị, trong vòng hai tháng. Thận trọng khi tăng liều captopril hoặc thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân suy tim.

Như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào, hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ tim mạch hoặc bệnh mạch máu não có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Nếu hạ huyết áp phát triển, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa. Có thể cần bổ sung thể tích bằng nước muối sinh lý thông thường qua đường tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ mới sinh, có thể dễ bị các tác dụng huyết động bất lợi của captopril. Giảm huyết áp quá mức, kéo dài, không thể đoán trước và các biến chứng liên quan, bao gồm thiếu niệu và co giật, đã được báo cáo.

Tăng huyết áp tâm mạch: tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận hoạt động đơn lẻ được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhẹ của creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp, điều chỉnh liều và theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Suy thận: Tỷ lệ phản ứng có hại với captopril chủ yếu liên quan đến chức năng thận vì thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Trong trường hợp suy thận ($\text{độ thanh thải creatinin} \leq 40 \text{ ml / phút}$), liều ban đầu của captopril phải được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, và sau đó dựa trên đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Liều không được vượt quá mức cần thiết để kiểm soát đầy đủ và nên giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Đánh giá bệnh nhân nên bao gồm đánh giá chức năng thận (theo dõi kali và creatinin) trước khi bắt đầu điều trị và vào những khoảng thời gian thích hợp sau đó. Bệnh nhân suy thận thường không nên điều trị bằng captopril.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá / Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: Thận trọng khi dùng captopril cho bệnh nhân bị nghẽn van thất trái và đường ra thất trái. Vì kinh nghiệm còn hạn chế đã thu được trong điều trị con tăng huyết áp cấp tính, nên tránh sử dụng captopril trong các trường hợp sốc tim và nghẽn huyết động đáng kể.

Phù mạch: phù mạch ở tứ chi, mặt, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin bao gồm captopril. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, phù mạch nghiêm trọng có thể phát triển sau khi điều trị lâu dài bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng sử dụng captopril ngay lập tức và phải tiến hành theo dõi thích hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi cho bệnh nhân ra viện. Trong những trường hợp sung chỉ giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng. Phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tử vong. Khi có phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, nên áp dụng các liệu pháp thích hợp ngay lập tức, có thể bao gồm dung dịch epinephrin tiêm dưới da 1:1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và / hoặc các biện pháp đảm bảo đường thở thông thoáng. Bệnh nhân nên được nhập viện và theo dõi trong ít nhất 12 đến 24 giờ và không được xuất viện cho đến khi xử lý xong các triệu chứng.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin đã được báo cáo có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với người không da đen.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Phù mạch ruột cũng được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp, không có phù mạch mặt trước đó và nồng độ C-1 esterase bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các thủ thuật bao gồm chụp CT bụng, siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Phù mạch đường ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt đối với bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có biểu hiện đau bụng.

Ho: ho đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Đặc điểm là ho không có đờm, dai dẳng và tự khỏi sau khi ngưng điều trị.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo phong bế kép RAAS

thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu điều trị phong bế kép được coi là hoàn toàn cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên sử dụng đồng thời ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan: hiếm khi, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có liên quan đến hội chứng: bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan tối cấp và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt nên ngừng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và được theo dõi y tế thích hợp.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, bao gồm cả captopril. Bệnh nhân có nguy cơ phát triển tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, đái tháo đường hoặc những người sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc chất có chứa kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh (như heparin). Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc nêu trên được cho là phù hợp, nên theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithi: không khuyến cáo kết hợp lithi và captopril.

Protein niệu: Protein niệu có thể xảy ra đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hiện có hoặc đang dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin liều tương đối cao.

Tổng protein trong nước tiểu lớn hơn 1 g mỗi ngày được thấy ở khoảng 0,7% bệnh nhân dùng captopril. Đa số bệnh nhân có bằng chứng về bệnh thận trước đó hoặc đã dùng captopril liều tương đối cao (vượt quá 150 mg / ngày), hoặc cả hai. Hội chứng thận hư xảy ra ở khoảng 1/5 số bệnh nhân protein niệu. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc hết trong vòng sáu tháng cho dù có tiếp tục dùng captopril hay không. Các thông số về chức năng thận, chẳng hạn như BUN và creatinin, hiếm khi bị thay đổi ở những bệnh nhân có protein niệu.

Ở những bệnh nhân có bằng chứng về bệnh thận trước đó, nên xác định lượng protein niệu (nhúng que vào nước tiểu buổi sáng đầu tiên) trước khi điều trị và định kỳ sau đó.

Mặc dù bệnh cầu thận màng đã được tìm thấy trong các mẫu sinh thiết được lấy từ một số bệnh nhân có protein niệu, mối quan hệ nhân quả với captopril vẫn chưa được thiết lập.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm: Đã có báo cáo hiếm hoi về phản ứng phản vệ kéo dài đe dọa tính mạng ở bệnh nhân đang điều trị giải mẫn cảm bằng nọc độc hymenoptera trong khi dùng một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác. Ở những bệnh nhân tương tự, những phản ứng này đã tránh được khi tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, nhưng chúng xuất hiện trở lại khi vô tình sử dụng lại. Do đó, nên thận trọng khi

sử dụng cho những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin đang trải qua các thủ thuật giải mẫn cảm như vậy.

Phản ứng phản vệ khi thẩm tách thông lượng cao / tiếp xúc với màng hấp thụ lipoprotein: Các quan sát lâm sàng gần đây cho thấy tỷ lệ cao các phản ứng giống phản vệ trong quá trình chạy thận nhân tạo với màng thẩm phân thông lượng cao (ví dụ AW 69) hoặc trải qua quá trình thẩm tách lipoprotein tỷ trọng thấp với dextran sulphat ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Vì vậy, nên tránh sự kết hợp này. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc sử dụng một loại lọc máu, màng lọc khác hoặc một nhóm thuốc khác.

Bệnh nhân đái tháo đường: cần theo dõi chặt chẽ mức đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường đã được điều trị trước đó bằng thuốc trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, cụ thể là trong tháng đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Chức năng thận ở bệnh nhân suy tim: Một số bệnh nhân có thể tăng ổn định BUN và creatinin huyết thanh > 20% so với mức bình thường khi điều trị lâu dài với captopril. Một số bệnh nhân, thường là những bệnh nhân có bệnh thận nặng từ trước, yêu cầu ngừng điều trị do creatinin tăng dần.

Giảm bạch cầu trung tính / Mất bạch cầu hạt: giảm bạch cầu trung tính / mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, kể cả captopril. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng khác, hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu.

Captopril nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm từ trước, bệnh mạch máu collagen, điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamide, hoặc kết hợp các yếu tố gây biến chứng này. Một số bệnh nhân này bị nhiễm trùng nặng mà trong một số trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh chuyên sâu.

Nếu captopril được sử dụng cho những bệnh nhân như vậy, nên thực hiện đếm số lượng bạch cầu và số lượng từng loại bạch cầu trước khi điều trị, hai tuần một lần trong ba tháng đầu điều trị bằng captopril và định kỳ sau đó.

Trong quá trình điều trị, tất cả bệnh nhân nên được hướng dẫn báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ như đau họng, sốt), khi đó cần thực hiện đếm số lượng từng loại bạch cầu. Captopril và thuốc dùng đồng thời khác nên được ngừng sử dụng nếu phát hiện hoặc nghi ngờ giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính dưới $1000 / \text{mm}^3$).

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

Phẫu thuật / Gây mê: Ở những bệnh nhân đang trải qua một cuộc phẫu thuật lớn, hoặc trong khi gây mê với các tác nhân gây hạ huyết áp, captopril sẽ ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát sau giải phóng bù renin. Điều này có thể dẫn đến hạ huyết áp. Hạ huyết áp có thể điều chỉnh bằng cách bồi phụ thể tích.

Khác biệt về sắc tộc: Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, captopril dường như kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không da đen, có thể do tỷ lệ renin thấp ở dân số tăng huyết áp da đen cao hơn.

Thời kỳ mang thai: Không nên dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được thiết lập về độ an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Thuốc có chứa lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

** Thời kỳ mang thai*

Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nguy cơ nhỏ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được thay đổi sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có tính an toàn được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế. Phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết là gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu phơi nhiễm với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin đã xảy ra từ tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp. Siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ được khuyến khích. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

** Thời kỳ cho con bú:*

Dữ liệu hạn chế về dược động học cho thấy nồng độ captopril rất thấp trong sữa mẹ. Mặc dù nồng độ này có vẻ không liên quan về mặt lâm sàng, việc sử dụng captopril khi nuôi con bằng sữa mẹ không được khuyến cáo cho trẻ sơ sinh đủ tháng và trong vài tuần đầu tiên sau khi sinh, do dự đoán có nguy cơ ảnh hưởng đến tim mạch và thận và do không có đủ kinh nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp trẻ lớn hơn, việc sử dụng captopril cho bà mẹ cho con bú có thể được xem xét nếu điều trị này là cần thiết với người mẹ và đứa trẻ được quan sát xem có bất kỳ tác dụng phụ nào không.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Cũng như các thuốc điều trị cao huyết áp khác, khả năng lái xe và sử dụng máy móc có thể bị giảm, cụ thể là khi bắt đầu điều trị, hoặc sau khi điều chỉnh liều, và cả khi sử dụng kết hợp với rượu, nhưng những tác dụng này phụ thuộc vào tính nhạy cảm của từng người.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

* Tương tác của thuốc

Thuốc lợi tiểu: (thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai): Điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng captopril. Tác dụng hạ huyết áp có thể giảm bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, bằng cách tăng thể tích hoặc lượng muối ăn vào hoặc bắt đầu điều trị bằng captopril liều thấp. Tuy nhiên, không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng nào được tìm thấy trong các nghiên cứu cụ thể với hydrochlorothiazid hoặc furosemid.

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thuốc bổ sung kali: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu gây ra. Thuốc lợi tiểu giữ kali (triamterene, amiloride và spironolactone), chất chứa kali hoặc chất bổ sung kali có thể làm tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định vì hạ kali máu, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Captopril đã được dùng đồng thời một cách an toàn với các thuốc chống tăng huyết áp thường được sử dụng khác (ví dụ như thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh calci tác dụng kéo dài). Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril. Cần thận trọng khi điều trị bằng nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác (như minoxidil).

Các thuốc chẹn alpha: việc sử dụng đồng thời các thuốc chẹn alpha có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril và tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp tính: Captopril có thể được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở liều điều trị tim mạch), thuốc làm tan huyết khối, thuốc chẹn beta và / hoặc nitrat ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim.

Lithi: Nồng độ lithi huyết thanh tăng có hồi phục và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi vốn đã tăng với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Không khuyến cáo sử dụng captopril với lithi, nhưng nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Các sản phẩm thuốc chống viêm không steroid: Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (chẳng hạn như Indomethacin, Ibuprofen) và các thuốc ức chế ACE cùng có tác dụng phụ làm tăng kali huyết thanh trong khi chức năng thận có thể giảm. Về nguyên tắc, những tác động này là có thể hồi phục. Hiếm khi có thể xảy ra suy thận cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận như người cao tuổi hoặc bị mất nước. Sử dụng NSAID lâu dài có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Clonidin: Tác dụng chống tăng huyết áp của captopril có thể bị chậm lại khi bệnh nhân đang điều trị bằng clonidin được chuyển sang captopril.

Allopurinol, procainamid, thuốc kìm tế bào hoặc ức chế miễn dịch: dùng đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể dẫn đến tăng nguy cơ giảm bạch cầu, đặc biệt khi thuốc này được sử dụng ở liều cao hơn liều khuyến cáo hiện hành.

Probenecid: Độ thanh thải qua thận của captopril bị giảm khi có probenecid.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng / Thuốc chống loạn thần: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần. Hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra.

Thuốc giao cảm: có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin; bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận.

Thuốc chống đái tháo đường: các nghiên cứu dược lý đã chỉ ra rằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, bao gồm captopril, có thể tăng cường tác dụng làm giảm đường huyết của insulin và thuốc chống đái tháo đường uống như sulphonylurea ở bệnh nhân tiểu đường. Nếu tương tác rất hiếm xảy ra, có thể cần phải giảm liều thuốc chống đái tháo đường trong khi điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Hóa học lâm sàng: Captopril có thể gây ra kết quả xét nghiệm aceton trong nước tiểu dương tính giả.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ.

*** Tương kỵ của thuốc:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tần suất được xác định theo quy ước sau: thường gặp ($> 1/100$, $<1/10$), ít gặp ($> 1 / 1.000$, $<1/100$), hiếm gặp ($> 1 / 10.000$, $<1 / 1.000$) và rất hiếm gặp ($<1 / 10.000$). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi điều trị bằng captopril và / hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin bao gồm:

Rối loạn máu và bạch huyết:

Rất hiếm gặp: giảm bạch cầu trung tính / mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu đặc biệt ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận, thiếu máu (bao gồm thiếu máu bất sản và thiếu máu tan máu), giảm tiểu cầu, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan, các bệnh tự miễn dịch và / hoặc xét nghiệm ANA dương tính.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm gặp: Chán ăn

Rất hiếm gặp: tăng kali huyết, hạ natri máu và hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần:

Thường gặp: rối loạn giấc ngủ

Rất hiếm gặp: lú lẫn, trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: suy giảm vị giác có thể hồi phục và tự giới hạn, chóng mặt.

Ít gặp: loạn cảm, nhức đầu.

Hiếm gặp: Buồn ngủ.

Rất hiếm gặp: biến cố trên mạch máu não, bao gồm đột quỵ và ngất.

Rối loạn mắt:

Rất hiếm gặp: mờ mắt.

Rối loạn tim:

Ít gặp: nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim nhanh, cơn đau thắt ngực, đánh trống ngực.

Rất hiếm gặp: ngừng tim, sốc tim.

Rối loạn mạch máu:

Ít gặp: hạ huyết áp, hội chứng Raynaud, đỏ bừng, xanh xao

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Thường gặp: ho khan, không có đờm và khó thở

Rất hiếm gặp: co thắt phế quản, viêm mũi, viêm phế nang dị ứng / viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn, nôn, khó chịu vùng thượng vị, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, loét dạ dày tá tràng, khó tiêu.

Hiếm gặp: viêm miệng / loét áp-tơ miệng, phù mạch ruột non

Rất hiếm gặp: viêm lưỡi, viêm tụy.

Rối loạn gan-mật:

Rất hiếm gặp: chức năng gan bất thường, ứ mật, vàng da, viêm gan, hoại tử gan, tăng men gan, tăng bilirubin máu, tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm trong máu.

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: ngứa có hoặc không kèm theo phát ban, phát ban và rụng tóc.

Ít gặp: phù mạch

Rất hiếm gặp: nổi mề đay, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, nhạy cảm với ánh sáng, hồng cầu bì, phản ứng pemphigoid và viêm da tróc vảy.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:

Rất hiếm gặp: đau cơ, đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Hiếm gặp: suy thận, suy thận, đa niệu, thiếu niệu, nhiễm trùng niệu.

Rất hiếm gặp: hội chứng thận hư.

Hệ sinh sản và rối loạn vú:

Rất hiếm gặp: rối loạn cương dương, nữ hóa tuyến vú.

Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa:

Ít gặp: đau ngực, mệt mỏi, khó chịu, suy nhược

Rất hiếm gặp: sốt

Xét nghiệm cận lâm sàng:

Rất hiếm gặp: protein niệu, tăng bạch cầu ái toan, kali máu tăng, natri máu giảm, urê máu tăng, creatinin máu tăng, bilirubin máu tăng, hemoglobin giảm, hematocrit giảm, số lượng bạch cầu giảm, số lượng tiểu cầu giảm, kháng thể kháng nhân dương tính, tốc độ lắng hồng cầu tăng.

13. Quá liều và cách xử trí

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

Cách xử trí: Nên áp dụng các biện pháp ngăn cản sự hấp thu (ví dụ rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ và natri sulphat trong vòng 30 phút sau khi uống) và loại bỏ ngay lập tức nếu mới uống. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân phải được đặt ở tư thế sốc và nhanh chóng bổ sung muối và thể tích. Điều trị bằng angiotensin-II nên được xem xét. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng phế vị lan rộng nên được điều trị bằng atropin. Việc sử dụng máy tạo nhịp tim có thể được xem xét.

Captopril có thể bị loại bỏ khỏi tuần hoàn người lớn bằng thẩm tách máu. Captopril không được đào thải đầy đủ bằng thẩm phân phúc mạc.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin, Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Mã ATC: C09A A01

Captopril là một chất ức chế có tính cạnh tranh cao đối với enzym chuyển angiotensin-I (thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin).

Tác dụng có lợi của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin chủ yếu là do sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron trong huyết tương. Renin là một enzym nội sinh được tổng hợp bởi thận và được phóng thích vào hệ tuần hoàn, có vai trò chuyển angiotensinogen thành angiotensin-I, một decapeptide tương đối không hoạt động. Angiotensin-I sau đó được chuyển thành angiotensin-II nhờ enzym chuyển angiotensin (ACE), một peptidyl dipeptidase. Angiotensin-II là một chất co mạch mạnh, chịu trách nhiệm cho việc co mạch động mạch và tăng huyết áp, cũng như kích thích tuyến thượng thận tiết ra aldosteron. Ức chế ACE làm giảm angiotensin-II trong huyết tương, dẫn đến giảm co mạch và giảm bài tiết aldosteron. Mặc dù mức giảm sau là nhỏ, nhưng có thể xảy ra sự gia tăng nồng độ kali huyết thanh, cùng với giảm natri và thể tích. Việc dùng phản hồi âm tính của angiotensin-II đối với sự bài tiết renin dẫn đến sự gia tăng hoạt động của renin trong huyết tương.

Một chức năng khác của enzym chuyển angiotensin là phân giải kinin peptide bradykinin có tác dụng co mạch thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Do đó, ức chế ACE dẫn đến

tăng hoạt động của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và tuần hoàn, góp phần làm giãn mạch ngoại vi bằng cách kích hoạt hệ prostaglandin; có thể cơ chế này liên quan đến tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và là nguyên nhân gây ra một số phản ứng bất lợi nhất định.

Huyết áp thường giảm tối đa sau khi uống từ 60 đến 90 phút với một liều captopril. Thời gian tác dụng có liên quan đến liều. Tác dụng hạ huyết áp có thể tăng dần, do đó, để đạt được hiệu quả điều trị tối đa, có thể cần điều trị vài tuần. Tác dụng hạ huyết áp của captopril và thuốc lợi tiểu thiazid là bổ sung cho nhau.

Ở những bệnh nhân cao huyết áp, captopril làm giảm huyết áp khi nằm ngửa và đứng thẳng, mà không làm tăng nhịp tim bù trừ, cũng như giữ nước và natri.

Trong các nghiên cứu về huyết động học, captopril làm giảm sức cản động mạch ngoại vi rõ rệt. Nhìn chung, không có thay đổi liên quan về mặt lâm sàng trong lưu lượng máu đến thận hoặc tốc độ lọc cầu thận. Ở hầu hết bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp bắt đầu khoảng 15 đến 30 phút sau khi uống captopril; hiệu quả cao nhất đạt được sau 60 đến 90 phút. Mức giảm huyết áp tối đa của captopril xác định thường có thể thấy sau ba đến bốn tuần.

Ở liều khuyến cáo hàng ngày, tác dụng hạ huyết áp vẫn tồn tại ngay cả khi điều trị lâu dài. Ngừng captopril tạm thời không gây ra bất kỳ sự tăng huyết áp nhanh và quá mức nào. Điều trị tăng huyết áp bằng captopril cũng làm giảm phì đại thất trái.

Nghiên cứu huyết động ở bệnh nhân suy tim cho thấy captopril làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân và tăng dung tích tĩnh mạch. Điều này dẫn đến giảm trước tải và sau tải của tim (giảm áp suất làm đầy tâm thất). Ngoài ra, lưu lượng tim, chỉ số làm việc và khả năng tập thể dục tăng lên đã được quan sát thấy trong quá trình điều trị bằng captopril.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Captopril hấp thu trung bình tối thiểu khoảng 75%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 60-90 phút. Thức ăn trong đường tiêu hóa làm giảm hấp thu khoảng 30 - 40%.

Phân bố

Khoảng 25% đến 30% thuốc liên kết với protein huyết tương.

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng captopril không vượt qua hàng rào máu não ở bất kỳ nồng độ đáng kể nào.

Trong một báo cáo trên 12 phụ nữ dùng captopril uống 100 mg, 3 lần / ngày, nồng độ đỉnh trong sữa trung bình là 4,7 µg / L, đạt được sau 3,8 giờ sau khi uống. Dựa trên những dữ liệu này, liều tối đa hàng ngày mà trẻ bú mẹ sẽ nhận được ít hơn 0,002% liều lượng hàng ngày của bà mẹ.

Chuyển hóa

Một phần captopril chuyển hóa thành các chất chuyển hóa disulphid không có hoạt tính (captopril disulphid và captopril cystein disulphid).

Thải trừ

Thời gian bán thải của captopril trong máu dạng không đổi là khoảng 2 giờ. Hơn 95% liều hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; 40-50% là dạng nguyên vẹn và còn lại là các chất chuyển hóa disulphid không có hoạt tính (captopril disulphid và captopril cystein disulphid).

Suy giảm chức năng thận: Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc. Do đó, ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nên giảm liều và / hoặc kéo dài khoảng cách dùng thuốc.

16. Quy cách đóng gói

Vỉ 10 viên. Hộp 3 vỉ, hộp 6 vỉ. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc

- *Điều kiện bảo quản*: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ánh sáng.
- *Hạn dùng*: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng thuốc*: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

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

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