



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: Captopril Plus MDS 50/15mg

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; Hydrochlorothiazid 15 mg.

Thành phần tá dược: Dicalci Phosphat dihydrat, Microcrystallin cellulose, Tinh bột ngô, Lactose monohydrat, Natri croscarmellose, Crospovidon, Povidon K30, Dinatri edetat, Colloidal silicon dioxyd, Acid stearic.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén tròn màu trắng đến trắng ngà, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định

Phối hợp Captopril/ hydrochlorothiazid được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.

Thuốc phối hợp cố định này có thể được sử dụng làm liệu pháp điều trị ban đầu hoặc thay thế cho từng thành phần đã được điều chỉnh liều trước đó.

Captopril và hydrochlorothiazid có thể được sử dụng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường, rủi ro tương đối thấp. Ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, đặc biệt là người mắc bệnh mạch máu collagen, captopril và hydrochlorothiazid nên được dành cho những người bị tăng huyết áp đã phát triển các tác dụng phụ không thể chấp nhận được đối với các thuốc khác hoặc không đáp ứng thỏa đáng với các phối hợp thuốc khác.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Phối hợp captopril/ hydrochlorothiazid nên uống 1 giờ trước bữa ăn.

Liều dùng:

Khi dùng captopril và hydrochlorothiazid cùng nhau, có thể không cần chia captopril thành nhiều lần để mức độ kiểm soát huyết áp đạt thấp nhất trước liều tiếp theo. Ngoài ra, với phối hợp này, liều hàng ngày 15 mg hydrochlorothiazid có thể là đủ.

Liều lượng phải được cá nhân theo đáp ứng của bệnh nhân.

Phối hợp captopril/ hydrochlorothiazid có thể thay thế cho từng thành phần đơn lẻ đã được điều chỉnh liều trước đó.



Ngoài ra, có thể bắt đầu điều trị bằng một viên phối hợp captopril/ hydrochlorothiazid 25 mg/ 15 mg 1 lần/ngày. Đối với những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liều ban đầu, có thể bổ sung thêm captopril hoặc hydrochlorothiazid đơn lẻ hoặc sử dụng viên phối hợp captopril/ hydrochlorothiazid 50 mg/15 mg, 25 mg/25 mg hoặc 50 mg/25 mg, hoặc có thể chia liều.

Vì tác dụng đầy đủ của một liều nhất định có thể không đạt được trong vòng 6 đến 8 tuần, nên việc điều chỉnh liều thường được thực hiện trong khoảng thời gian 6 tuần, trừ khi tình trạng lâm sàng đòi hỏi phải điều chỉnh nhanh hơn.

Nói chung, liều captopril hàng ngày không được vượt quá 150 mg và liều hydrochlorothiazid không được vượt quá 50 mg.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: Vì captopril và hydrochlorothiazid được đào thải chủ yếu qua thận nên tốc độ bài tiết giảm ở bệnh nhân suy thận. Những bệnh nhân này sẽ mất nhiều thời gian hơn để đạt được nồng độ captopril ở trạng thái ổn định và sẽ đạt được nồng độ captopril ở trạng thái ổn định cao hơn với liều hàng ngày nhất định so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Do đó, những bệnh nhân này có thể đáp ứng với liều captopril và hydrochlorothiazid thấp hơn hoặc tần suất ít hơn.

Sau khi đạt được hiệu quả điều trị mong muốn, nên tăng khoảng cách giữa các liều hoặc giảm tổng liều hàng ngày cho đến khi đạt được liều tối thiểu có hiệu quả. Khi cần điều trị bằng thuốc lợi tiểu đồng thời ở bệnh nhân suy thận nặng, thuốc lợi tiểu quai (ví dụ furosemide), thay vì thuốc lợi tiểu thiazide, được ưu tiên sử dụng với captopril; do đó, đối với những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng, viên phối hợp captopril/ hydrochlorothiazid thường không được khuyến cáo.

7. Chống chỉ định

Chống chỉ định với bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Captopril: Chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với captopril hoặc bất kỳ thuốc ức chế ACE nào khác (ví dụ: bệnh nhân bị phù mạch khi điều trị bằng bất kỳ thuốc ức chế ACE nào khác).

Hydrochlorothiazid: Chống chỉ định trong trường hợp vô niệu, có tiền sử quá mẫn với hydrochlorothiazid hoặc các thuốc có nguồn gốc sulfonamid khác.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

CẢNH BÁO

CAPTOPRIL

Phản vệ và các phản ứng liên quan có thể xảy ra

Do thuốc ức chế ACE ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của eicosanoids và polypeptide, bao gồm cả bradykinin nội sinh, nên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE (bao gồm cả captopril) có thể gặp nhiều phản ứng bất lợi, trong đó có một số phản ứng nghiêm trọng.

Phù mạch đầu và cổ: Phù mạch liên quan đến tứ chi, mặt, môi, màng nhầy, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản đã gặp ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả



captopril. Nếu phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, tắc nghẽn đường thở có thể xảy ra và gây tử vong. Cần nhanh chóng tiến hành điều trị khẩn cấp, bao gồm nhưng không nhất thiết giới hạn ở việc tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1:1000.

Sung tẩy mắt, niêm mạc miệng, môi và tứ chi thường hết khi ngừng điều trị; một số trường hợp cần điều trị nội khoa.

Phù mạch đường ruột: Phù mạch đường ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Những bệnh nhân này có biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có tiền sử phù mạch mắt trước đó và nồng độ C-1 esterase vẫn bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các kỹ 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 ACE. Phù mạch đường ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE có biểu hiện đau bụng.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm: Hai bệnh nhân đang được điều trị giải mẫn cảm nọc độc côn trùng trong khi dùng thuốc ức chế ACE đã gặp phải các phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Ở những bệnh nhân tương tự, tránh được phản ứng này bằng cách tạm thời ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE, nhưng chúng lại xuất hiện khi vô tình dùng lại.

Phản ứng phản vệ khi tiếp xúc với màng: Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân được thẩm tách bằng màng thông lượng cao và đồng thời điều trị với thuốc ức chế ACE. Phản ứng phản vệ cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được lọc lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulfate.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt: Giảm bạch cầu trung tính ($< 1000/\text{mm}^3$) kèm theo giảm sản tủy là kết quả của việc sử dụng captopril. Khoảng một nửa số bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính bị nhiễm trùng toàn thân hoặc khoang miệng hoặc các đặc điểm khác của hội chứng mất bạch cầu hạt.

Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân: Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường (creatinine huyết thanh dưới 1,6 mg/dL và không có bệnh mạch máu collagen), tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được ghi nhận ở một bệnh nhân trong số hơn 8.600 người bị phơi nhiễm. Ở những bệnh nhân bị suy thận ở mức độ nào đó (creatinine huyết thanh ít nhất là 1,6 mg/dL) nhưng không có bệnh mạch máu collagen, nguy cơ giảm bạch cầu trung tính trong các thử nghiệm lâm sàng là khoảng 1 trên 500, tần suất cao hơn 15 lần so với bệnh tăng huyết áp không biến chứng. Liều captopril hàng ngày tương đối cao ở những bệnh nhân này, đặc biệt do chức năng thận của họ bị suy giảm. Theo kinh nghiệm tiếp thị ở một số nước, ở bệnh nhân suy thận, sử dụng allopurinol đồng thời với captopril có liên quan đến giảm bạch cầu trung tính nhưng mối liên quan này chưa xuất hiện trong các báo cáo của Hoa Kỳ.



Ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu collagen (ví dụ, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì) và suy giảm chức năng thận, giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 3,7% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng.

Mặc dù không ai trong số hơn 750 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng chính thức về bệnh suy tim bị giảm bạch cầu, nhưng điều này đã xảy ra trong thử nghiệm lâm sàng sau đó. Khoảng một nửa số trường hợp được báo cáo có creatinine huyết thanh $\geq 1,6$ mg/dL và hơn 75% là ở những bệnh nhân cũng đang dùng procainamide. Trong bệnh suy tim, dường như cũng có các yếu tố nguy cơ gây giảm bạch cầu trung tính tương tự.

Giảm bạch cầu trung tính thường được phát hiện trong vòng ba tháng sau khi bắt đầu dùng captopril. Xét nghiệm tủy xương ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính cho thấy tình trạng giảm sản tủy liên tục, thường đi kèm với giảm sản hồng cầu và giảm số lượng tế bào megakaryocytes (ví dụ, thiếu sản tủy xương và giảm ba dòng tế bào); đôi khi thấy thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Nhìn chung, bạch cầu trung tính trở lại bình thường trong khoảng hai tuần sau khi ngừng sử dụng captopril và nhiễm trùng nghiêm trọng chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng phức tạp. Khoảng 13% các trường hợp giảm bạch cầu trung tính đã dẫn đến tử vong, nhưng hầu hết các trường hợp tử vong đều ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng, mắc bệnh mạch máu collagen, suy thận, suy tim hoặc điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch hoặc kết hợp các yếu tố phức tạp này.

Đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Nếu captopril được sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, cần đánh giá số lượng bạch cầu và sự thay đổi của nó trước khi bắt đầu điều trị, định kỳ khoảng hai tuần trong khoảng ba tháng và định kỳ sau đó.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu collagen hoặc những người phơi nhiễm với các thuốc khác có ảnh hưởng đến tế bào bạch cầu hoặc đáp ứng miễn dịch, đặc biệt khi bị suy giảm chức năng thận, chỉ nên sử dụng captopril sau khi đánh giá lợi ích và rủi ro và thận trọng khi sử dụng.

Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng captopril nên được yêu cầu báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ như đau họng, sốt). Nếu nghi ngờ nhiễm trùng, cần thực hiện đếm bạch cầu ngay lập tức.

Vì số lượng bạch cầu nhanh chóng trở lại bình thường khi ngừng dùng captopril và các thuốc khác, nên sau khi xác nhận tình trạng giảm bạch cầu trung tính (số lượng bạch cầu trung tính $< 1000/\text{mm}^3$), nên ngừng dùng captopril và theo dõi chặt chẽ diễn biến bệnh của bệnh nhân.

Protein niệu: Tổng số protein trong nước tiểu lớn hơn 1 g mỗi ngày được thấy ở khoảng 0,7% bệnh nhân dùng captopril. Khoảng 90% bệnh nhân bị ảnh hưởng có bằng chứng về bệnh thận



thuốc đó hoặc 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 có protein niệu. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm bớt hoặc hết trong vòng sáu tháng dù có tiếp tục dùng captopril hay không. Các thông số chức năng thận như BUN và creatinine hiếm khi bị thay đổi ở bệnh nhân có protein niệu.

Hạ huyết áp: Hạ huyết áp quá mức hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp nhưng có thể là hậu quả của việc sử dụng captopril ở những người bị giảm thể tích/ mất muối (như bệnh nhân được điều trị mạnh bằng thuốc lợi tiểu), bệnh nhân suy tim hoặc đang chạy thận nhân tạo.

Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi/trẻ sơ sinh: Thuốc ức chế ACE có thể gây bệnh tật và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi dùng cho phụ nữ mang thai. Vài chục trường hợp đã được báo cáo trong y văn thế giới. Khi phát hiện có thai, nên ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE càng sớm càng tốt.

Việc sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có liên quan đến tổn thương thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm hạ huyết áp, thiếu sản sọ ở trẻ sơ sinh, vô niệu, suy thận có thể hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong. Tình trạng thiếu ối cũng đã được báo cáo, có lẽ là do chức năng thận của thai nhi giảm; thiếu ối trong trường hợp này có liên quan đến tình trạng co rút chi của thai nhi, biến dạng sọ mặt và phát triển giảm sản của phổi. Sinh non, chậm phát triển trong tử cung và còn ống động mạch cũng đã được báo cáo, mặc dù chưa rõ liệu những trường hợp này có phải do phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE hay không.

Những tác dụng phụ này dường như không phải do phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong tử cung vốn chỉ giới hạn trong ba tháng đầu. Những bà mẹ có phơi và bào thai chỉ phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu nên được thông báo về điều này. Tuy nhiên, khi bệnh nhân có thai, bác sĩ nên cố gắng ngừng sử dụng captopril càng sớm càng tốt.

Hiếm khi (có thể ít hơn 1 trong 1000 trường hợp mang thai), không tìm thấy thuốc thay thế nào cho thuốc ức chế ACE. Trong những trường hợp hiếm gặp này, người mẹ nên được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn đối với thai nhi và nên thực hiện kiểm tra siêu âm nhiều lần để đánh giá môi trường trong ối.

Nếu quan sát thấy tình trạng thiếu ối, nên ngừng sử dụng captopril trừ khi thuốc được coi là cứu sống người mẹ. Xét nghiệm CST, xét nghiệm NST hoặc hồ sơ sinh lý (BPP) cho thai nhi có thể phù hợp, tùy thuộc vào tuần của thai kỳ. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên lưu ý rằng tình trạng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi đã bị tổn thương không thể phục hồi.

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong tử cung nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Nếu thiếu niệu xảy ra, cần chú ý tới việc hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Truyền thay máu hoặc lọc máu có thể được yêu cầu như một biện pháp đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay thế cho chức năng thận bị rối loạn. Mặc dù captopril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn ở người lớn bằng thẩm tách máu,



nhưng vẫn chưa có đủ dữ liệu liên quan đến hiệu quả của thẩm tách máu trong việc loại bỏ captopril khỏi tuần hoàn ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ em. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả để loại bỏ captopril; không có thông tin liên quan đến việc truyền thay máu để loại bỏ captopril khỏi hệ tuần hoàn chung.

Khi dùng captopril cho thỏ với liều khoảng 0,8 đến 70 lần (tính theo mg/kg) liều tối đa được khuyến cáo cho người, tỷ lệ dị tật sọ mặt thấp đã được ghi nhận. Không thấy tác dụng gây quái thai của captopril trong các nghiên cứu trên chuột cống và chuột hamster mang thai với liều sử dụng lên tới 150 lần (ở chuột hamster) và 625 lần (ở chuột cống) liều tối đa được khuyến nghị cho người (tính theo mg/kg).

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

HYDROCHLOROTHIAZID

Thiazide nên được sử dụng thận trọng ở bệnh thận nặng. Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận, thiazide có thể thúc đẩy tăng nitrô huyết. Có thể phát triển tác dụng tích lũy của thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Nên thận trọng khi sử dụng thiazide ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ trong cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Khả năng làm trầm trọng thêm hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo.

Nói chung, không nên dùng lithium cùng với thuốc lợi tiểu.

THẬN TRỌNG

CAPTOPRIL

Suy giảm chức năng thận: Một số bệnh nhân mắc bệnh thận, đặc biệt là những người bị hẹp động mạch thận nặng, đã tăng BUN và creatinine huyết thanh sau khi hạ huyết áp bằng captopril. Có thể cần giảm liều captopril và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu. Đối với một số bệnh nhân này, có thể không thể bình thường hóa huyết áp và duy trì tưới máu thận đầy đủ.

Tăng kali máu: Tăng kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả captopril. Khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bệnh nhân có nguy cơ bị tăng kali máu bao gồm: bệnh nhân suy thận; đái tháo đường; sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali hoặc muối thay thế có chứa kali; hoặc các thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh.



Ho: Do ức chế sự thoái hóa bradykinin nội sinh, ho khan dai dẳng đã được báo cáo với tất cả các thuốc ức chế ACE, hết sau khi ngừng thuốc. Ho do thuốc ức chế ACE nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê: Ở những bệnh nhân trải qua đại phẫu hoặc trong khi gây mê bằng các thuốc gây hạ huyết áp, captopril sẽ ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát do giải phóng renin bù trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được cho là do cơ chế này thì có thể điều chỉnh bằng cách tăng thể tích tuần hoàn.

Chạy thận nhân tạo: Các quan sát lâm sàng gần đây đã cho thấy mối liên quan giữa các phản ứng giống quá mẫn (dạng phản vệ) trong quá trình chạy thận nhân tạo với màng lọc thông lượng cao (ví dụ AN69) ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc loại thuốc khác.

HYDROCHLOROTHIAZID

Nên thực hiện xét nghiệm định kỳ chất điện giải trong huyết thanh để phát hiện sự mất cân bằng điện giải có thể xảy ra.

Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng thiazide nên được theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng nước hoặc điện giải, cụ thể là: hạ natri máu, nhiễm kiềm hạ clo máu và hạ kali máu. Xét nghiệm chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu đặc biệt quan trọng khi bệnh nhân nôn quá mức hoặc phải truyền dịch qua đường tĩnh mạch. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng cảnh báo về mất cân bằng nước và điện giải có thể bao gồm: khô miệng, khát nước, suy nhược, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Hạ kali máu có thể phát triển, đặc biệt khi có lợi tiểu mạnh hoặc khi có xơ gan nặng. Cung cấp chất điện giải qua đường uống cũng sẽ góp phần gây hạ kali máu. Hạ kali máu có thể làm nhạy cảm hoặc phóng đại phản ứng của tim với tác dụng gây độc của glycosid tim (ví dụ, tăng kích thích tâm thất). Vì captopril làm giảm sản xuất aldosterone nên điều trị đồng thời với captopril sẽ làm giảm tình trạng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu. Ít bệnh nhân có thể cần bổ sung kali và/hoặc thực phẩm có hàm lượng kali cao.

Sự thiếu hụt clor nói chung là nhẹ và thường không cần điều trị cụ thể ngoại trừ những trường hợp đặc biệt (như bệnh gan hoặc bệnh thận). Hạ natri máu do pha loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân phù nề khi thời tiết nóng; Liệu pháp thích hợp là hạn chế uống nước thay vì dùng muối, ngoại trừ những trường hợp hiếm gặp khi hạ natri máu đe dọa tính mạng. Trong tình trạng thiếu muối thực, bổ sung muối thích hợp là liệu pháp được lựa chọn.

Tăng acid uric máu có thể xảy ra hoặc bệnh gút nặng có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân đang điều trị bằng thiazide.

Bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện rõ ràng khi dùng thiazide.



Tác dụng hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazide có thể được tăng cường ở bệnh nhân sau phẫu thuật cắt hạch giao cảm.

Nếu tình trạng suy thận tiến triển trở nên rõ ràng, biểu hiện bằng sự tăng nitơ phi protein hoặc nitơ ure máu (BUN), cần phải đánh giá lại cẩn thận liệu pháp điều trị và cân nhắc việc tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Thiazide có thể làm giảm nồng độ PBI huyết thanh mà không có dấu hiệu rối loạn tuyến giáp. Sự bài tiết calci bị giảm bởi thiazide. Những thay đổi bệnh lý ở tuyến cận giáp kèm theo tăng calci máu và giảm phosphat máu đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị bằng thiazide kéo dài. Các biến chứng thường gặp của cường cận giáp như sỏi thận, tiêu xương, loét dạ dày tá tràng chưa được ghi nhận. Nên ngừng sử dụng thiazide trước khi tiến hành xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Thiazide đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu; điều này có thể dẫn đến hạ magesi máu.

THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

Bệnh nhân nên báo cáo ngay cho bác sĩ bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào gợi ý phù mạch (ví dụ: sưng mắt, mắt, môi, lưỡi, thanh quản và tứ chi; khó nuốt hoặc thở; khàn giọng) và ngừng điều trị.

Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo kịp thời bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ như đau họng, sốt), có thể là dấu hiệu giảm bạch cầu hoặc phù nề tiến triển, có thể liên quan đến protein niệu và hội chứng thận hư.

Tất cả bệnh nhân nên được cảnh báo rằng đổ mồ hôi quá nhiều và mất nước có thể dẫn đến tụt huyết áp quá mức do giảm thể tích dịch. Các nguyên nhân gây giảm thể tích khác như nôn hoặc tiêu chảy cũng có thể dẫn đến tụt huyết áp; bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ.

Bệnh nhân không nên sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali hoặc các muối thay thế có chứa kali mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc gián đoạn hoặc ngừng dùng thuốc trừ khi có chỉ định của bác sĩ.

Bệnh nhân suy tim đang điều trị bằng captopril nên thận trọng trước việc tăng nhanh hoạt động thể chất.

Bệnh nhân nên uống viên phối hợp captopril và hydrochlorothiazid một giờ trước bữa ăn.

Ung thư da không hắc tố: Hướng dẫn bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid bảo vệ da khỏi ánh nắng mặt trời và kiểm tra ung thư da thường xuyên.

Thai kỳ: Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được thông báo về hậu quả của việc phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba, và những hậu quả này dường như không phải do phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong tử cung khi chỉ giới hạn ở ba



tháng đầu. Những bệnh nhân này nên được yêu cầu báo cáo việc mang thai cho bác sĩ của họ càng sớm càng tốt.

Xét nghiệm: Cần theo dõi thường xuyên nồng độ chất điện giải trong huyết thanh.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhi chưa được thiết lập. Kinh nghiệm được báo cáo trong y văn về việc sử dụng captopril ở trẻ em còn hạn chế; liều lượng, dựa trên cân nặng, thường được báo cáo là tương đương hoặc thấp hơn liều dùng ở người lớn.

Trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ sơ sinh, có thể nhạy cảm hơn với các tác dụng phụ về huyết động của captopril. Đã có báo cáo về tình trạng giảm huyết áp quá mức, kéo dài và không thể đoán trước cũng như các biến chứng liên quan, bao gồm thiếu niệu và co giật.

Captopril và hydrochlorothiazid chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhi nếu các biện pháp kiểm soát huyết áp khác không có hiệu quả.

Thuốc có chứa lactose: Các bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu 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*

Captopril: Thuốc ức chế ACE có thể gây bệnh tật và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi dùng cho phụ nữ mang thai. Vài chục trường hợp đã được báo cáo trong y văn thế giới. Khi phát hiện có thai, nên ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE càng sớm càng tốt.

Việc sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có liên quan đến tổn thương thai nhi và trẻ sơ sinh, bao gồm hạ huyết áp, thiếu sản sọ ở trẻ sơ sinh, vô niệu, suy thận có thể hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong. Tình trạng thiếu ối cũng đã được báo cáo, có lẽ là do chức năng thận của thai nhi giảm; thiếu ối trong trường hợp này có liên quan đến tình trạng co rút chi của thai nhi, biến dạng sọ mặt và phát triển giảm sản của phổi. Sinh non, chậm phát triển trong tử cung và còn ống động mạch cũng đã được báo cáo, mặc dù chưa rõ liệu những trường hợp này có phải do phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE hay không.

Những tác dụng phụ này dường như không phải do phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong tử cung vốn chỉ giới hạn trong ba tháng đầu. Những bà mẹ có phôi và bào thai chỉ phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu nên được thông báo về điều này. Tuy nhiên, khi bệnh nhân có thai, bác sĩ nên cố gắng ngừng sử dụng captopril càng sớm càng tốt.

Hiếm khi (có thể ít hơn 1 trong 1000 trường hợp mang thai), không tìm thấy thuốc thay thế nào cho thuốc ức chế ACE. Trong những trường hợp hiếm gặp này, người mẹ nên được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn đối với thai nhi và nên thực hiện kiểm tra siêu âm nhiều lần để đánh giá môi trường trong ối.

Nếu quan sát thấy tình trạng thiếu ối, nên ngừng sử dụng captopril trừ khi thuốc được coi là cứu sống người mẹ. Xét nghiệm CST, xét nghiệm NST hoặc hồ sơ sinh lý (BPP) cho thai nhi



có thể phù hợp, tùy thuộc vào tuần của thai kỳ. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên lưu ý rằng tình trạng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi đã bị tổn thương không thể phục hồi.

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong tử cung nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Nếu thiếu niệu xảy ra, cần chú ý tới việc hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Truyền thay máu hoặc lọc máu có thể được yêu cầu như một biện pháp đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thay thế cho chức năng thận bị rối loạn. Mặc dù captopril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn ở người lớn bằng thẩm tách máu, nhưng vẫn chưa có đủ dữ liệu liên quan đến hiệu quả của thẩm tách máu trong việc loại bỏ captopril khỏi tuần hoàn ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ em. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả để loại bỏ captopril; không có thông tin liên quan đến việc truyền thay máu để loại bỏ captopril khỏi hệ tuần hoàn chung.

Khi dùng captopril cho chó với liều khoảng 0,8 đến 70 lần (tính theo mg/kg) liều tối đa được khuyến cáo cho người, tỷ lệ dị tật sọ mặt thấp đã được ghi nhận. Không thấy tác dụng gây quái thai của captopril trong các nghiên cứu trên chuột cống và chuột hamster mang thai với liều sử dụng lên tới 150 lần (ở chuột hamster) và 625 lần (ở chuột cống) liều tối đa được khuyến nghị cho người (tính theo mg/kg).

Hydrochlorothiazid: Thiazide đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Việc sử dụng thiazide ở phụ nữ mang thai đòi hỏi phải cân nhắc giữa lợi ích dự kiến và nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Những mối nguy hiểm này bao gồm vàng da ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, giảm tiểu cầu và có thể có các phản ứng bất lợi khác đã xảy ra ở người lớn.

** Thời kỳ cho con bú:*

Cả captopril và hydrochlorothiazid đều được bài tiết qua sữa mẹ. Do khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ từ cả hai loại thuốc này, nên quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị, có tính đến tầm quan trọng của captopril và hydrochlorothiazid đối với người mẹ.

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

Chưa có báo cáo.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

*** Tương tác của thuốc**

CAPTOPRIL

Hạ huyết áp - Bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu: Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và đặc biệt là những người mới bắt đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cũng như những người đang ăn kiêng nghiêm ngặt hoặc đang thẩm tách, đôi khi có thể bị tụt huyết áp nhanh chóng, thường là trong vòng một giờ đầu tiên sau khi dùng liều khởi đầu của captopril.



Tác dụng hạ huyết áp của captopril có thể giảm xuống bằng cách ngừng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối ăn vào khoảng một tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng captopril hoặc bắt đầu điều trị với liều thấp (6,25 hoặc 12,5 mg). Ngoài ra, cần sự giám sát y tế trong ít nhất một giờ sau liều đầu tiên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa và nếu cần thiết, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua này không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo và có thể tiếp tục dùng khi huyết áp đã tăng sau khi tăng thể tích.

Các thuốc có tác dụng giãn mạch: Không có dữ liệu về tác dụng của việc sử dụng đồng thời các thuốc giãn mạch khác ở bệnh nhân dùng captopril để điều trị suy tim; do đó, nitroglycerin hoặc các nitrat khác (được sử dụng để kiểm soát cơn đau thắt ngực) hoặc các thuốc khác có tác dụng giãn mạch, nếu có thể, nên ngừng sử dụng trước khi bắt đầu dùng captopril. Nếu tiếp tục điều trị bằng captopril, những thuốc này nên được sử dụng thận trọng và có thể ở liều thấp hơn.

Các tác nhân gây giải phóng renin: Tác dụng của Captopril sẽ được tăng cường bởi các thuốc hạ huyết áp gây giải phóng renin. Ví dụ, thuốc lợi tiểu (ví dụ thiazide) có thể kích hoạt hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Các tác nhân ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm: Hệ thần kinh giao cảm có thể đặc biệt quan trọng trong việc hỗ trợ huyết áp ở những bệnh nhân dùng captopril đơn thuần hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm (ví dụ, thuốc ức chế hạch hoặc thuốc ức chế tế bào thần kinh adrenergic). Thuốc chẹn beta-adrenergic tăng thêm tác dụng hạ huyết áp cho captopril, nhưng đáp ứng tổng thể kém hơn tác dụng bổ sung.

Các tác nhân làm tăng kali huyết thanh: Vì captopril làm giảm sản xuất aldosterone nên có thể xảy ra hiện tượng tăng kali huyết thanh. Thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolactone, triamterene, hoặc amiloride, hoặc thuốc bổ sung kali, chỉ nên dùng khi có bằng chứng hạ kali máu và thận trọng sau đó vì chúng có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh đáng kể. Các muối thay thế có chứa kali cũng nên được sử dụng thận trọng.

Vàng: Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc tiêm vàng (natri aurothiomalate) đồng thời với thuốc ức chế ACE bao gồm captopril.

Các chất ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh: Đã có báo cáo về indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của captopril, đặc biệt trong trường hợp tăng huyết áp có renin thấp. Các thuốc chống viêm không steroid khác (ví dụ aspirin) cũng có thể có tác dụng này.

Lithium: Tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và các triệu chứng ngộ độc lithium đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời liệu pháp lithium và thuốc ức chế ACE. Thận trọng khi dùng đồng thời thuốc này và nên theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết thanh. Nếu thuốc lợi tiểu cũng được sử dụng, nó có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium.



HYDROCHLOROTHIAZID

Khi dùng đồng thời các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazide:

Baryt, barbiturat hoặc thuốc gây nghiện: có thể xảy ra nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

Amphotericin B, Corticosteroid hoặc Corticotropin (ACTH): có thể làm tăng sự mất cân bằng điện giải, đặc biệt là hạ kali máu. Theo dõi nồng độ kali; sử dụng chất thay thế kali nếu cần thiết.

Thuốc chống đông máu (đường uống): có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu vì hydrochlorothiazid có thể làm giảm tác dụng của chúng.

Thuốc trị bệnh gút: có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc điều trị bệnh gút vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric trong máu.

Các loại thuốc hạ huyết áp khác (ví dụ: Thuốc ức chế adrenergic hạch hoặc ngoại biên): có thể cần phải điều chỉnh liều vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng của chúng.

Thuốc điều trị đái tháo đường (đường uống và insulin): vì thiazide có thể làm tăng lượng đường trong máu nên có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc điều trị đái tháo đường.

Muối calci: có thể tăng nồng độ calci huyết thanh do giảm bài tiết. Nếu phải kê đơn calci, hãy theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều calci cho phù hợp.

Glycoside tim: tăng khả năng nhiễm độc glycoside tim liên quan đến hạ kali máu. Theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Cholestyramine và Colestipol: giảm hấp thu hydrochlorothiazid khi dùng đồng thời với nhựa trao đổi anion. Liều đơn của cholestyramine hoặc colestipol liên kết với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu của hydrochlorothiazid qua đường tiêu hóa lần lượt lên tới 85 và 43%.

Diazoxide: tăng cường tác dụng tăng đường huyết, tăng acid uric máu và hạ huyết áp. Chú ý khả năng tương tác; theo dõi đường huyết và nồng độ acid uric huyết thanh.

Lithium: thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải của lithium ở thận và làm tăng nguy cơ ngộ độc lithium. Thận trọng khi sử dụng đồng thời những thuốc này và nên theo dõi thường xuyên nồng độ lithium trong huyết thanh.

Thuốc ức chế MAO: có thể cần phải điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc vì tác dụng hạ huyết áp được tăng cường.

Thuốc giãn cơ không khử cực, thuốc tiền mê và thuốc gây mê được sử dụng trong phẫu thuật (ví dụ, Tubocurarine chloride và Gallamine triethiodide): tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường; có thể cần phải điều chỉnh liều. Theo dõi và điều chỉnh bất kỳ sự mất cân bằng nước và điện giải nào trước khi phẫu thuật nếu có thể.

Thuốc chống viêm không steroid: ở một số bệnh nhân, việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, bài niệu natri và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thiazide. Do đó, khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và thuốc



chống viêm không steroid, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để xác định xem thuốc lợi tiểu có đạt được tác dụng mong muốn hay không.

Methenamine: có thể giảm hiệu quả do kiềm hóa nước tiểu.

Amin tăng huyết áp (ví dụ *norepinephrine*): giảm khả năng đáp ứng của động mạch, nhưng không đủ để ngăn cản hiệu quả của thuốc tăng huyết áp trong điều trị. Thận trọng ở bệnh nhân phải phẫu thuật dùng đồng thời hai loại thuốc. Sử dụng thuốc tiền mê và thuốc gây mê với liều giảm và nếu có thể, ngừng điều trị bằng hydrochlorothiazid một tuần trước khi phẫu thuật.

Probenecid hoặc *Sulfinpyrazone*: có thể cần tăng liều các thuốc này vì hydrochlorothiazid có thể có tác dụng tăng acid uric máu.

Tương tác thuốc/xét nghiệm

Captopril có thể gây ra kết quả dương tính giả ở xét nghiệm nước tiểu với acetone.

Hydrochlorothiazid có thể gây nhiễu chẩn đoán cho xét nghiệm bentiromide.

* **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

CAPTOPRIL

Các trường hợp được báo cáo dựa trên các thử nghiệm lâm sàng với khoảng 7000 bệnh nhân.

Thận: Khoảng 1 / 100 bệnh nhân bị protein niệu. Các trường hợp sau đây đã được báo cáo ở khoảng 1 đến 2 trong số 1000 bệnh nhân và có mối liên hệ không chắc chắn với việc sử dụng thuốc: suy giảm chức năng thận, suy thận, hội chứng thận hư, đa niệu, thiểu niệu và tiểu nhiều lần.

Huyết học: Đã xảy ra giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt. Các trường hợp thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu đã được báo cáo.

Da: Phát ban, thường kèm theo ngứa và đôi khi kèm theo sốt, đau khớp và tăng bạch cầu ái toan, xảy ra ở khoảng 4 đến 7 bệnh nhân (tùy thuộc vào tình trạng thận và liều lượng) trên 100 bệnh nhân, thường trong bốn tuần đầu điều trị. Nó thường có dạng dát sẩn và hiếm khi nổi mề đay. Phát ban thường nhẹ và biến mất trong vòng vài ngày sau khi giảm liều, điều trị ngắn hạn bằng thuốc kháng histamine và/hoặc ngừng điều trị; sự thuyên giảm có thể xảy ra ngay cả khi tiếp tục dùng captopril. Ngứa, không phát ban, xảy ra ở khoảng 2 trong số 100 bệnh nhân. Từ 7 đến 10% bệnh nhân bị phát ban trên da có biểu hiện tăng bạch cầu ái toan và/hoặc xét nghiệm ANA dương tính. Tổn thương liên quan giống pemphigoid có thể hồi phục và nhạy cảm với ánh sáng cũng đã được báo cáo.

Đỏ bừng hoặc xanh xao đã được báo cáo ở 2 đến 5 trong số 1000 bệnh nhân.

Tim mạch: Có thể xảy ra hạ huyết áp. Nhịp tim nhanh, đau ngực và đánh trống ngực từng được quan sát thấy ở khoảng 1 trên 100 bệnh nhân.



Đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, hội chứng Raynaud và suy tim sung huyết từng xảy ra ở 2 đến 3 trong số 1000 bệnh nhân.

Chứng loạn vị giác: Khoảng 2 đến 4 (tùy thuộc vào tình trạng thận và liều lượng) trong số 100 bệnh nhân bị suy giảm hoặc mất khả năng nhận biết vị giác. Suy giảm vị giác có thể hồi phục và thường tự hết (2 đến 3 tháng) ngay cả khi tiếp tục dùng thuốc. Giảm cân có thể liên quan đến việc mất vị giác.

Phù mạch: Phù mạch liên quan đến các chi, mặt, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản đã được báo cáo ở khoảng 1/1000 bệnh nhân. Phù mạch liên quan đến đường hô hấp trên đã gây tắc nghẽn đường thở gây tử vong.

Ho: Ho đã được báo cáo ở 0,5 đến 2% bệnh nhân được điều trị bằng captopril trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo ở khoảng 0,5 đến 2% bệnh nhân nhưng không xuất hiện với tần suất cao hơn so với giả dược hoặc các phương pháp điều trị khác được sử dụng trong các thử nghiệm có đối chứng: kích ứng dạ dày, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, táo bón, nhiệt miệng, loét dạ dày, chóng mặt, nhức đầu, khó chịu, mệt mỏi, mất ngủ, khô miệng, khó thở, rụng tóc, dị cảm.

Các tác dụng phụ lâm sàng khác được báo cáo kể từ khi thuốc được đưa ra thị trường được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và không thể xác định chính xác tỷ lệ mắc bệnh hoặc mối quan hệ nhân quả.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Chung: suy nhược, vú to ở nam giới.

Tim mạch: ngừng tim, tai biến mạch máu não, loạn nhịp, hạ huyết áp thể đứng, ngất.

Da: mụn nước pemphigus, hồng ban đa dạng (bao gồm hội chứng Stevens-Johnson), viêm da tróc vảy.

Tiêu hóa: viêm tụy, viêm lưỡi, khó tiêu.

Huyết học: thiếu máu, bao gồm thiếu máu bất sản và tan máu.

Gan mật: vàng da, viêm gan, hiếm gặp trường hợp hoại tử, ứ mật.

Chuyển hóa: hạ natri máu có triệu chứng.

Cơ xương khớp: đau cơ, nhược cơ.

Thần kinh/tâm thần: mất điều hòa, lú lẫn, trầm cảm, bồn chồn, buồn ngủ.

Hô hấp: co thắt phế quản, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm mũi.

Các giác quan: mờ mắt.

Tiết niệu: bất lực.



Giống như các thuốc ức chế ACE khác, một hội chứng đã được báo cáo có thể bao gồm: sốt, đau cơ, đau khớp, viêm thận kẽ, viêm mạch, phát ban hoặc các biểu hiện trên da khác, tăng bạch cầu ái toan và tăng ESR.

HYDROCHLOROTHIAZID

Hệ tiêu hóa: chán ăn, kích ứng dạ dày, buồn nôn, nôn, chuột rút, tiêu chảy, táo bón, vàng da (vàng da ứ mật trong gan), viêm tụy và viêm tuyến nước bọt.

Hệ thần kinh trung ương: chóng mặt, dị cảm, nhức đầu và xanthopsia.

Huyết học: giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản và thiếu máu tán huyết.

Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng.

Quá mẫn: ban xuất huyết, nhạy cảm ánh sáng, phát ban, nổi mề đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch; viêm mạch máu ở da), sốt, suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phản ứng phản vệ.

Khác: tăng đường huyết, đường niệu, tăng acid uric máu, co thắt cơ, suy nhược, bồn chồn và mờ mắt thoáng qua.

Bất cứ khi nào phản ứng bất lợi ở mức độ trung bình hoặc nặng, nên giảm liều thiazide hoặc ngừng điều trị.

Thay đổi trong kết quả xét nghiệm

Tăng kali máu: tăng nhẹ kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Hạ natri máu: đặc biệt ở những bệnh nhân có chế độ ăn ít natri hoặc dùng đồng thời thuốc lợi tiểu.

BUN/Creatinine huyết thanh: Có thể xảy ra tình trạng tăng thoáng qua BUN hoặc creatinine huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích hoặc mất muối hoặc những người bị tăng huyết áp do mạch máu thận. Giảm nhanh tình trạng tăng huyết áp kéo dài hoặc rõ rệt có thể dẫn đến giảm mức lọc cầu thận và do đó dẫn đến tăng BUN hoặc creatinine huyết thanh.

Huyết học: Đã có báo cáo về ANA dương tính.

Xét nghiệm chức năng gan: Đã xảy ra hiện tượng tăng transaminase gan, phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường: Ung thư da không hắc tố: Hydrochlorothiazid có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố. Trong một nghiên cứu được thực hiện trong hệ thống Sentinel, nguy cơ gia tăng chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) và ở những bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy lớn. Nguy cơ mắc SCC gia tăng trong toàn bộ dân số là thêm khoảng 1 trường hợp trên 16.000 bệnh nhân mỗi năm, đối với bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy ≥ 50.000 mg, nguy cơ tăng thêm là khoảng 1 trường hợp SCC trên 6.700 bệnh nhân mỗi năm.

13. Quá liều và cách xử trí



Captopril: Việc điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp là mối quan tâm hàng đầu. Tăng thể tích bằng truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý là lựa chọn điều trị để phục hồi huyết áp.

Mặc dù captopril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn ở người lớn bằng thẩm tách máu, nhưng vẫn chưa có đủ dữ liệu liên quan đến hiệu quả của thẩm tách máu trong việc loại bỏ captopril khỏi tuần hoàn ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ em. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả để loại bỏ captopril; không có thông tin liên quan đến việc truyền thay máu để loại bỏ captopril khỏi hệ tuần hoàn chung.

Hydrochlorothiazid: Ngoài tác dụng lợi tiểu, dùng quá liều thiazide có thể gây ra tình trạng hôn mê ở nhiều mức độ khác nhau, có thể tiến triển đến hôn mê trong vòng vài giờ, với mức độ suy giảm tối thiểu về hô hấp và chức năng tim mạch và không có bằng chứng về sự thay đổi điện giải trong huyết thanh hoặc mất nước. Cơ chế ức chế thần kinh trung ương do thiazide gây ra vẫn chưa được biết rõ. Kích ứng đường tiêu hóa và tăng nhu động có thể xảy ra. Đã có báo cáo về sự gia tăng tạm thời BUN và những thay đổi điện giải trong huyết thanh có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Ngoài việc rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ cho tình trạng sững sờ hoặc hôn mê, có thể cần điều trị triệu chứng các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa. Mức độ hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng thẩm tách máu chưa được xác định rõ ràng. Cần thực hiện các biện pháp cần thiết để duy trì lượng nước, cân bằng điện giải, hô hấp, chức năng tim mạch và thận.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế ACE và thuốc lợi tiểu; Mã ATC: C09BA01

Tác dụng hạ huyết áp của captopril và thiazide là cộng hợp.

Captopril

Cơ chế tác dụng của captopril vẫn chưa được làm rõ đầy đủ. Tác dụng có lợi của nó trong điều trị tăng huyết áp và suy tim đường như chủ yếu là do ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone. Tuy nhiên, không có mối tương quan nhất quán giữa nồng độ renin và phản ứng với thuốc. Renin, một loại enzyme được tổng hợp ở thận, được giải phóng vào tuần hoàn và tác động lên cơ chất globulin huyết tương để tạo ra angiotensin I, một decapeptide tương đối không hoạt động. Angiotensin I sau đó được chuyển đổi bởi enzyme chuyển angiotensin (ACE) thành angiotensin II, một chất co mạch nội sinh mạnh. Angiotensin II cũng kích thích sự tiết aldosterone từ vỏ thượng thận, do đó góp phần giữ natri và nước.

Captopril ngăn chặn sự chuyển angiotensin I thành angiotensin II bằng cách ức chế ACE, một peptidyl dipeptide carboxy hydrolase. Sự ức chế này đã được chứng minh ở cả người khỏe mạnh và ở động vật bằng cách cho thấy rằng captopril làm giảm hoặc loại bỏ sự tăng huyết áp do sử dụng angiotensin I ngoại sinh. Trong các nghiên cứu trên động vật, captopril không làm thay đổi đáp ứng tăng huyết áp với một số thuốc khác, bao gồm angiotensin II và norepinephrine, cho thấy tác dụng đặc hiệu.



ACE giống với “bradykininase” và captopril cũng có thể cản trở sự thoái hóa của peptide giãn mạch, bradykinin. Tăng nồng độ bradykinin hoặc prostaglandin E₂ cũng có thể có vai trò trong tác dụng điều trị của captopril.

Ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin II huyết tương và tăng hoạt tính renin huyết tương (PRA), hoạt động này do mất phản hồi âm tính về giải phóng renin do giảm angiotensin II.

Việc giảm angiotensin II dẫn đến giảm bài tiết aldosterone và do đó, nồng độ kali huyết thanh tăng nhẹ có thể xảy ra cùng với tình trạng mất natri và dịch.

Tác dụng hạ huyết áp tồn tại trong thời gian dài hơn so với tác dụng ức chế ACE trong tuần hoàn. Người ta không biết liệu ACE có trong nội mô mạch máu có bị ức chế lâu hơn ACE trong máu tuần hoàn hay không.

Sử dụng captopril làm giảm sức cản động mạch ngoại biên ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không làm thay đổi hoặc tăng cung lượng tim. Lưu lượng máu qua thận tăng lên sau khi dùng captopril và mức lọc cầu thận thường không thay đổi. Ở những bệnh nhân bị suy tim, giảm đáng kể sức cản ngoại biên (hệ mạch) và huyết áp (hậu tải), giảm áp lực mao mạch phổi bít (tiền tải) và sức cản mạch máu phổi, tăng cung lượng tim và tăng thời gian chịu đựng hoạt động của tim (ETT) đã được chứng minh.

Mức giảm huyết áp thường đạt tối đa từ 60 đến 90 phút sau khi uống một liều captopril riêng lẻ. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều và kéo dài khi dùng cùng thuốc lợi tiểu loại thiazide. Tác dụng đầy đủ của liều nhất định có thể không đạt được trong 6 đến 8 tuần. Tác dụng hạ huyết áp của captopril và thuốc lợi tiểu loại thiazide là bổ sung. Ngược lại, captopril và thuốc chẹn beta có ít tác dụng bổ sung.

Huyết áp được hạ xuống ở mức độ như nhau ở cả tư thế đứng và nằm. Hạ huyết áp thể đứng và nhịp tim nhanh không thường xuyên xảy ra nhưng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích. Việc ngừng sử dụng captopril đột ngột không liên quan đến việc tăng huyết áp nhanh chóng.

Hydrochlorothiazid: Thiazide ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận. Ở liều điều trị tối đa, tất cả các thiazide đều có tác dụng lợi tiểu gần như bằng nhau. Thiazide làm tăng bài tiết natri và clor với lượng gần như tương đương. Thải natri gây mất kali và bicarbonate thứ phát. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của thiazide vẫn chưa được biết rõ. Thiazide không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của hydrochlorothiazid ở người lúc đói được báo cáo là khoảng 2,5 giờ.

Tác dụng lợi tiểu bắt đầu xảy ra sau hai giờ và đạt tác dụng cao nhất vào khoảng bốn giờ. Tác dụng của nó tồn tại trong khoảng sáu đến mười hai giờ. Hydrochlorothiazid được đào thải nhanh chóng qua thận.

15. Đặc tính dược động học

Captopril



Sau khi uống liều điều trị captopril, sự hấp thu nhanh chóng xảy ra với nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng một giờ. Sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa làm giảm khả năng hấp thu khoảng 30 đến 40%; do đó nên dùng captopril một giờ trước bữa ăn. Dựa trên đánh giá phóng xạ ^{14}C , mức hấp thu tối thiểu trung bình là khoảng 75%. Trong khoảng thời gian 24 giờ, hơn 95% liều hấp thu được thải trừ qua nước tiểu; 40 đến 50 % là thuốc không đổi; phần lớn còn lại là dimer disulfide của captopril và captopril-cysteine disulfide.

Khoảng 25 đến 30 % thuốc lưu hành liên kết với protein huyết tương. Thời gian bán thải của tổng lượng phóng xạ trong máu có thể ít hơn ba giờ. Hiện tại, chưa thể xác định chính xác thời gian bán thải của captopril dạng không đổi nhưng có thể ít hơn 2 giờ. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận, xảy ra tình trạng tích lũy captopril.

Các nghiên cứu trên chuột và mèo cho thấy captopril không vượt qua hàng rào máu não ở mức độ đáng kể.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid hấp thu bằng đường uống tương đối nhanh. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương ở những người nhịn ăn đã được báo cáo là từ 5 đến 15 giờ. Hydrochlorothiazid được thải trừ nhanh qua thận và đào thải dưới dạng không đổi (> 95%) qua nước tiểu.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 6 vỉ x 10 viên. 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 30°C.
- *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 ME DI SUN

Địa chỉ: Số 521, khu phố An Lợi, phường Hòa Lợi, thị xã Bến Cát, tỉnh Bình Dương