

THUỐC ỨC CHẾ CÓ CHỌN LỌC MEN CHUYỂN ANGIOTENSIN

TANATRIL® Viên nén 5 mg

TANATRIL® Viên nén 10 mg

<Imidapril hydrochloride>. THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA THẦY THUỐC

CHỐNG CHỈ ĐỊNH (Chống chỉ định TANATRIL ở những người bệnh sau)

1. Người có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
2. Người có tiền sử phù niêm (phù niêm do thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) v.v., phù niêm do di truyền, phù niêm mắc phải, phù niêm tự phát v.v.) [Có thể gặp phù niêm kèm khó thở].
3. Người dùng dextran cellulose sulfat để hấp thụ loại trừ LDL - cholesterol [có thể gặp sốc] (xin đọc mục THẬN TRỌNG – tương tác thuốc).
4. Người có thẩm phân lọc máu với màng acrylonitrile methyllyl sulfonat natri (AN® 69) [có thể gặp triệu chứng dạng phản vệ] (xin đọc mục THẬN TRỌNG – tương tác thuốc).
5. Người mang thai hoặc có thể có thai (xin đọc mục THẬN TRỌNG – sử dụng khi mang thai, trở dạ hoặc cho con bú).

MÔ TẢ

Tên thương mại	TANATRIL Viên nén 5 mg	TANATRIL Viên nén 10 mg
Hoạt chất	Imidapril hydrochloride	
Hàm lượng	Mỗi viên 5 mg	Mỗi viên 10 mg
Tá dược	Lactose, macrogol 6000, magnesi stearat.	
Dạng bào chế	Viên nén	
Màu sắc	Trắng	
Hình thức		
Kích thước	Đường kính: 6,0 mm Bề dày: 2,6 mm	Đường kính: 6,5 mm Bề dày: 2,6mm
Trọng lượng	0,08g	0,09g
Mã số nhận biết	TA 135	TA 136

CHỈ ĐỊNH:

- Tăng huyết áp
- Tăng huyết áp huyết áp nhu mô thận.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều uống thường dùng cho người lớn là 5 – 10 mg imidapril hydrochloride, dùng liều duy nhất mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều tùy thuộc tuổi và triệu chứng của người bệnh. Với người tăng huyết áp nghiêm trọng, tăng huyết áp kèm bệnh thận hoặc tăng huyết áp nhu mô thận, thì liều khởi đầu là mỗi ngày uống một lần duy nhất 2,5 mg.

<Thận trọng>.

Với người bệnh suy thận nặng mà độ thanh lọc creatinin <30ml/phút hoặc nồng độ creatinin trong huyết thanh > 3 mg/dl, thì cần thận trọng khi dùng thuốc này. Cần giảm nửa liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng [có thể gặp hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc suy thận hơn nữa do làm tổn hại lưu lượng nước tiểu bài xuất] (xin đọc mục thận trọng)

THẬN TRỌNG:

1) Sử dụng thận trọng (Cần dùng Tanatril thận trọng ở những người bệnh sau)

- Người suy thận (xin đọc các mục Liều lượng và cách dùng - thận trọng - phản ứng có hại).
- Người hẹp động mạch cả hai bên thận (có thể làm trầm trọng thêm sự suy chức năng thận).
- Người có rối loạn mạch não (Hạ huyết áp mạnh có thể gây thiếu hụt dòng máu tới não, nên làm tối tệ hơn trạng thái người bệnh).
- Người cao tuổi (xin đọc mục Thận trọng – sử dụng ở người cao tuổi).

2) Những thận trọng quan trọng

Vì những nhóm người bệnh sau đây có thể gặp hạ huyết áp tạm thời nhưng nghiêm trọng sau khi khởi đầu dùng Tanatril, nên bắt đầu bằng liều thấp hơn, rồi tăng dần liều, đồng thời phải theo dõi chặt người bệnh.

- Người bị tăng huyết áp nghiêm trọng.
- Người đang thẩm phân lọc máu.
- Người đang dùng thuốc lợi niệu (đặc biệt với người mới bắt đầu dùng thuốc lợi niệu).
- Người đang theo chế độ ăn kiêng muối nghiêm ngặt.

Do tác dụng làm hạ huyết áp của thuốc có thể gây chóng mặt hoặc choáng váng, người bệnh cần thận trọng khi tham gia các hoạt động có rủi ro lớn đòi hỏi sự tinh táo, như lái xe, làm việc trên cao hoặc vận hành máy móc v.v...

3) Không dùng thuốc 24 giờ trước khi phẫu thuật.

3. Tương tác thuốc.

1) Chống chỉ định phối hợp thuốc (Không được dùng Tanatril cùng với những thuốc sau đây)

Tên thuốc	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và yếu tố nguy cơ
Dùng dextran cellulose sulfat để hấp phụ loại trừ LDL-cholesterol (cột hấp phụ LDL: Liposorbent)	Có thể bị choáng	Cellulose dextran sulfat tích điện âm thúc đẩy sản xuất kinin trong máu và imidapril HCl tương tác với cơ chất chuyển hóa của bradykinin. Sự phối hợp này làm tăng tích lũy bradykinin.
Bệnh nhân có thẩm phân bằng màng acrylonitrile methyllyl sulfonat natri (AN69®).	Có thể gặp phản ứng phản vệ	Vì polyelectrolyte AN69® thúc đẩy sản xuất kinin trong máu, nên imidapril hydrochloride tương tác với chất chuyển hóa của bradykinin, hậu quả là tích lũy bradykinin.

2) Thận trọng khi phối hợp thuốc (Thận trọng khi phối hợp Tanatril với các thuốc sau đây)

Tên thuốc	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và yếu tố nguy cơ
Thuốc lợi niệu giữ kali (spironolactone, triamterene v.v.), thuốc bổ sung kali (kali chloride v.v.).	Hàm lượng kali trong huyết thanh có thể tăng. Khi phối hợp các thuốc này, cần theo dõi chặt chẽ hàm lượng kali trong huyết thanh.	Imidapril hydrochloride ức chế sản xuất angiotensin II, hậu quả là giảm tiết aldosteron, nên làm giảm đào thải kali. Thận trọng đặc biệt với người suy thận.

Thuốc lợi niệu giảm huyết áp (trichlormethazide, hydrochlorothiazide v.v.).	Vì bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu có thể gặp hạ huyết áp mạnh sau khi khởi đầu dùng imidapril hydrochloride, nên phải dùng thuốc thận trọng như giảm liều khởi đầu.	Vì dùng thuốc lợi niệu làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương, nên dùng imidapril hydrochloride sẽ dễ gây hạ huyết áp mạnh.
Các chế phẩm chứa lithi (lithi carbonate).	Triệu chứng ngộ độc lithium (buồn ngủ, run, loạn trí...) có thể gặp. Cần định lượng thường kỳ nồng độ lithium trong máu. Nếu gặp điều bất thường, cần giảm liều hoặc ngừng cả 2 thuốc.	Imidapril hydrochloride thúc đẩy tái hấp thu lithium ở ống thận.
Thuốc chống viêm không steroid (indomethacin...)	Tác dụng làm hạ huyết áp có thể bị giảm. Đo huyết áp thường kỳ và có biện pháp thích hợp.	Vì các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) ức chế sự tổng hợp prostaglandin, nên NSAID làm giảm tác dụng hạ huyết áp của imidapril hydrochloride.
Các chế phẩm chứa kallidinogenase.	Có khả năng sự hạ huyết áp quá mức là do phối hợp với imidapril hydrochloride.	Sự giãn cơ trơn mạch máu sẽ tăng lên do tác dụng ức chế của imidapril hydrochloride trên sự phân hủy của kinin và trên hoạt tính sản xuất kinin của kallidinogenase.
Các thuốc khác có tác dụng làm hạ huyết áp (các thuốc giảm áp, các nitrat v.v.)	Tác dụng làm hạ huyết áp có thể tăng lên. Cần đo huyết áp thường kỳ và điều chỉnh liều lượng của cả 2 thuốc.	Phối hợp thuốc tạo tác dụng hiệp đồng cộng làm giảm mạnh huyết áp.

4. Phản ứng có hại

Phản ứng có hại do Tanatril gặp ở 442 trong số 6.741 bệnh nhân (6,6%). Những phản ứng hay gặp nhất là ho 4,5%, chóng mặt 0,2%, tụt huyết áp 0,2%, nhức đầu 0,2%, khó chịu ở hầu 0,2%, phát ban 0,1% v.v. (Số liệu thu thập đến tháng 11/1996). Những bất thường về xét nghiệm cận lâm sàng có liên quan đến thuốc này gặp ở 47 trong số 832 bệnh nhân (5,6%). Những bất thường hay gặp là tăng các men SAST (SGOT) (1,4%), tăng SALT (SGPT) (1,7%), và tăng creatinin máu (0,7%) (ở thời điểm được cấp phép).

(1) Những phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng (hiếm < 0,1%, tần số chưa rõ do báo cáo tự phát).

1. **Phù niêm mạc**, biểu hiện bằng sưng mắt, lưỡi, hầu và thanh quản kèm theo khó thở. Nếu gặp bất kỳ một trong các dấu hiệu trên, cần ngừng ngay thuốc và có các biện pháp thích hợp, như dùng thuốc kháng histamin, hormon vỏ thượng thận v.v... và giữ vững đường hô hấp.
2. **Hiểm gặp giảm tiểu cầu** nghiêm trọng. Nếu gặp các triệu chứng này, phải ngừng thuốc ngay và có những biện pháp điều trị thích hợp.
3. **Vì có thể gặp bệnh thận cấp tính** và cơn kịch phát của suy thận, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và làm các test chức năng thận. Nếu gặp bất thường, cần có các biện pháp điều trị thích hợp, như ngừng thuốc.
4. **Có thể gặp viêm da tróc vảy (đỏ da), hội chứng niemann - da - mắt (hội chứng Stevens - Johnson và triệu chứng giống bệnh pemphigus** nếu gặp các triệu chứng như ban đỏ, vết loét, ngứa, sốt v.v cần ngừng thuốc và có những biện pháp điều trị thích hợp.

(2) Những phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng (với các thuốc tương tự)

- 1) **Giảm huyết cầu toàn thể** có thể gặp khi dùng các thuốc khác ức chế men chuyển angiotensin. Nếu gặp các triệu chứng, phải ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.
- 2) **Viêm tụy cũng có gặp** với các thuốc khác ức chế men chuyển angiotensin. Nếu thấy có tăng nồng độ amylase, lipase... trong máu, cần có biện pháp thích hợp, như ngừng thuốc.

(3) Các phản ứng có hại khác.

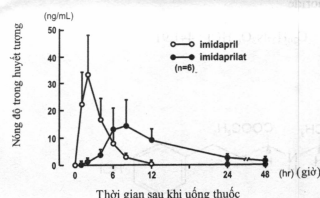
Nếu gặp bất kỳ phản ứng có hại nào, cần có các biện pháp thích hợp, như ngừng thuốc.

	Tần số chưa rõ	5% > phản ứng có hại ≥ 0,1%	Phản ứng có hại < 0,1%
Máu			Giảm: hồng cầu, Hemoglobine, hematocrit, tiểu cầu Tăng: bạch cầu ưa eosin
Thận		Tăng BUN và creatinin trong huyết thanh	Protein niệu
Thần kinh - tâm thần	Buồn ngủ	Nhức đầu, mê sảng, choáng váng	Choáng váng khi đứng dậy, mất ngủ
Tim mạch	Hạ huyết áp		Tim đập mạnh (đánh trống ngực)
Hô hấp		Ho, cảm giác khó chịu kỹ quỳ ở họng	Đờm, khản giọng
Tiêu hoá			Buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày, đau bụng, chán ăn, tiêu chảy
Gan	Tăng γ-GTP	Tăng SGOT và SGPT	Tăng phosphatase kiềm và LDH; vàng da
Quá mẫn cảm	Nhạy cảm, ánh sáng, mảy ngứa	Phát ban, ngứa	
Phản ứng có hại khác	Rung tốc, yếu mệt, tê cứng	Tăng kali huyết thanh	ứ tai, vị giác bất thường, khát, tăng creatinin phosphokinase (CPK), tức ngực, mệt, phù, đỏ nóng mặt

5. Với người cao tuổi.

Phải thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc cho đối tượng này, khởi đầu bằng liều thấp hơn (ví dụ: 2,5 mg) và theo dõi cẩn thận người bệnh.

- 1) TANATRIL thải trừ chủ yếu qua thận. Vì ở người cao tuổi, có khả năng tồn lưu nồng độ thuốc cao trong máu, mà lại thường có suy giảm chức năng thận, nên cần phản ứng có hại để xảy ra hơn và tác dụng của thuốc có thể tăng lên.



2) Hạ huyết áp quá mức là điều không mong muốn với người cao tuổi (nhồi máu não v.v..., có thể xảy ra).

6. Sử dụng khi mang thai, trở dạ hoặc thời kỳ cho con bú.

- (1) Chống chỉ định TANATRIL ở người mang thai hoặc nghi có thai (ít nước ối, thai chết, tử vong sơ sinh, hạ huyết áp, suy thận, tăng kali/máu, giảm sản não ở trẻ em sơ sinh đã được báo cáo ở người mẹ có tăng huyết áp mà dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) thời gian giữa hoặc cuối của thai kỳ. Cũng gặp co chân tay và biến dạng sọ-mặt ở trẻ sơ sinh có thể do nguyên nhân ít nước ối).
(2) Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng TANATRIL. Nếu xét thấy thuốc quá cần cho người mẹ, phải ngừng cho con bú suốt thời kỳ mẹ dùng thuốc (thử nghiệm trên chuột cống, thấy imidapril hydrochloride bài tiết qua sữa mẹ).

7. Với trẻ em:

Chưa xác định được độ an toàn của thuốc đối với trẻ em.

8. Thận trọng

Thận trọng về phân phối thuốc:

Vì viên nén TANATRIL được phân phối trong vỏ ép (PTP), cần dẫn dụ người bệnh hãy lấy thuốc khỏi vỏ đóng gói trước khi uống (đã gặp trường hợp người bệnh nuốt cả vỏ PTP, các góc nhọn của vỏ có thể của vào niêm mạc thực quản, gây những biến chứng nghiêm trọng như viêm trung thất).

9. Thận trọng khác:

Đã có báo cáo rằng việc phân phối các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) cùng với insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết khác dễ dàng gây giảm đường huyết.

10. Quá liều

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo. Nếu có nghi ngờ dùng quá liều, cần phải được điều trị cẩn thận và có các biện pháp hỗ trợ phù hợp

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Imidapril hydrochloride chuyển hóa cho 4 chất chuyển hóa và chất mẹ imidapril hydrochloride. Trong 4 chất chuyển hóa, chỉ riêng có dạng acid di-carboxylic (imidaprilat) là có hoạt tính dược lý.

1. Hấp thu:

Người khỏe mạnh uống liều đơn 10 mg imidapril hydrochloride, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 2 giờ và đào thải từ huyết tương với thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Imidaprilat là chất chuyển hóa còn hoạt tính của imidapril, đạt nồng độ đỉnh (khoảng 15ng/ml), sau khi uống imidapril 6-8 giờ, đào thải dần từ huyết tương với thời gian bán thải khoảng 8 giờ.

2. Chuyển hóa và thải trừ

Người khỏe mạnh uống liều khởi đầu 10 mg imidapril hydrochloride, thì 25,5 % liều dùng sẽ thải trừ qua nước tiểu trong 24 giờ.

3. Tích lũy

Người khỏe mạnh uống liều khởi đầu 10 mg imidapril hydrochloride một lần mỗi ngày, dùng trong một tuần liên, thì nồng độ imidaprilat trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 3-5 ngày dùng thuốc. Không có dấu hiệu tích lũy thuốc. Ở người bệnh có suy chức năng thận thì hàm lượng đỉnh imidaprilat trong huyết tương tăng lên và sẽ chậm thải trừ khỏi huyết tương.

ĐƯỢC LÝ HỌC

Imidapril hydrochloride là tiền chất; sau khi uống, bị thủy phân để tạo dạng chuyển hoá acid dicarboxylic (là imidaprilat) có hoạt tính ức chế men chuyển angiotensin. Imidaprilat ức chế hoạt động của ACE, enzym phân bố rộng khắp trong máu và tế bào nội mô của nhiều loại mô. Tác dụng làm hạ huyết áp của imidapril hydrochloride là do ức chế ACE, từ đó kim hãm sự tạo thành angiotensin II, kết quả là trực tiếp hoặc gián tiếp làm giãn mạch ngoại biên và giảm sức cản thành mạch.

1. Ức chế ACE

- 1) Imidaprilat là chất chuyển hóa còn hoạt tính, ức chế cạnh tranh hoạt tính các chế phẩm ACE lấy từ vỏ thận của lợn và từ huyết thanh người; sự ức chế này phụ thuộc liều lượng.
2) Trên chuột cống, uống imidapril hydrochloride và imidaprilat ức chế phụ thuộc liều lượng sự tăng huyết áp do dùng angiotensin I.

2. Tác dụng làm hạ huyết áp.

- 1) Chuột cống uống imidapril hydrochloride có tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc liều lượng (chuột tăng huyết áp tự phát và chuột gây tăng huyết áp bằng 2 - kidney - 1 - clip Goldblatt. Thuốc chỉ có tác dụng hạ huyết áp nhẹ ở chuột có huyết áp bình thường, nhưng không có hiệu lực ở chuột cống gây tăng huyết áp bằng DOCA/ nước muối.
2) Chuột tăng huyết áp tự phát uống imidapril hydrochloride trong 2 tuần, thấy thuốc có tác dụng hạ áp ổn định và không có tác dụng trên nhịp tim.
3) Người bệnh có tăng huyết áp tự phát uống nhiều ngày imidapril hydrochloride với liều 5 - 10 mg một lần mỗi ngày, thấy thuốc có tác dụng ổn định làm hạ huyết áp và không có tác dụng trên sự thay đổi huyết áp theo nhịp sinh học một ngày đêm.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Đã thử nghiệm TANATRIL trong lâm sàng ở 133 cuộc điều tra, gồm thử nghiệm so sánh mù đôi:

1. Tăng huyết áp vô căn (từ nhẹ đến trung bình)

TANATRIL có hiệu lực ở 80,8% (361/447) số bệnh nhân có tăng huyết áp vô căn từ mức độ nhẹ đến trung bình.

2. Bệnh nhân có tăng huyết áp nghiêm trọng và tăng huyết áp kèm suy thận

TANATRIL có hiệu lực ở 100% (19/19) số người bệnh có tăng huyết áp nghiêm trọng và 84,0% (21/25) số người bệnh có tăng huyết áp kèm suy thận. Tăng huyết áp như mô thận. Trong nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân tăng huyết áp như mô thận. TANATRIL có hiệu lực ở 80,6 (25/31) số bệnh nhân.

LÝ HOÁ TÍNH

Tên thông thường

Imidapril hydrochloride (JAN)

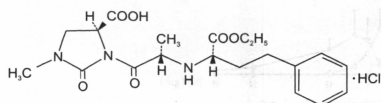
Imidapril (INN)

Tên hoá học:

(-)-(4S)-3-[(2S)-2-[[[(1S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]propionyl]-1-methyl-2-oximidazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride

Công thức phân tử: C20H27N3O6.HCl : 441,91

Công thức cấu tạo:



MÔ TẢ

- Imidapril HCl là tinh thể màu trắng. Không mùi hoặc mùi hơi đặc biệt.
• Dễ tan trong methanol, tan trong nước, ít tan trong ethanol (99,5) và không tan trong acetate ethyl, chloroform, diethyl ether và hexane.

ĐÓNG GÓI:

Viên nén TANATRIL 5 mg:

Hộp 100 viên (10 x 10 viên) trong PTP

Viên nén TANATRIL 10 mg:

Hộp 100 viên (10 x 10 viên) trong PTP.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, THỜI HẠN SỬ DỤNG, TIÊU CHUẨN.

- Bảo quản: Bảo quản trong hộp kín, dưới 30°C. Tránh ánh nắng. Tránh ẩm sau khi mở hộp
- Thời hạn sử dụng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất
- Tiêu chuẩn: của nhà sản xuất

ĐỌC KỸ TỜ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ. HÃY THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) Y. Hirota, et al.: Rinshou-iyaku (J Clin Therap Med) 8, 507 (1992)
2) K. Banno, et al.: Report of Tanabe Seiyaku Laboratoires, p 62 (1993)
3) Y. Hirota, et al.: Kiso-to-rinshou (Clinical Report) 26, 1457 (1992)
4) M. Ishii, et al.: Rinshou-iyaku (J Clin Therap Med) 8, 299 (1992)
5) T. Saruta, et al.: Rinshou-iyaku (J Clin Therap Med) 8, 661 (1992)
6) T. Sugaya, et al.: Folia Pharmacol Japon 100, 39 (1992)
7) M.Kubo, et al.: Jpn J Pharmacol 53, 201 (1990)
8) T. Saruta, et al.: Rinshou-iyaku (J Clin Therap Med) 7, 2205 (1991)
9) S. Nishiyama, et al.: Arzneimittel-Forschung 42, 451 (1992)
10) M.Kubo, et al.: Jpn J Pharmacol 57, 571 (1991)

Under license from/ Sản xuất nhượng quyền từ: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation 2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka 541-8505, Japan

Manufactured by: PT. TANABE INDONESIA Jl. Rumah Sakit No. 104, Ujungberung, Bandung 40612 - Indonesia

MA holder in Vietnam/Chủ sở hữu GP tại Việt Nam: Abbott Laboratories, USA (Mỹ)