



EGIS PHARMACEUTICALS  
Private Limited Company  
Budapest - Hungary



207/102

|           |   |   |   |   |
|-----------|---|---|---|---|
| HD:       | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg |
|           | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     |
| SG 16 SX: | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg | Article No.<br><b>Tensiomin®</b><br>Captopril 25 mg |
|           | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     | EGIS PHARMACEUTICALS<br>PRIVATE LIMITED COMPANY     |

**EGIS PHARMACEUTICALS**  
**Private Limited Company**  
Budapest - Hungary



Rx

# Tensiomin

## Viên nén captopril 25 mg

Để xa tầm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

### Thành phần công thức thuốc:

*Thành phần hoạt chất:* Mỗi viên nén chứa 25 mg captopril.

*Thành phần tá dược:* Magnesium stearate, silica anhydrous colloidal, hydrogenated castor oil, maize starch, cellulose microcrystalline, lactose monohydrate (mỗi viên nén chứa 52,5 mg).

### Dạng bào chế của thuốc:

Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình tròn, màu trắng hoặc trắng xám, có cạnh vát, mùi đặc trưng, một mặt có vạch chia, mặt kia của viên có dập ký hiệu "E" và "122". Vạch chia chỉ nhằm giúp dễ nuốt viên thuốc cho dễ nuốt hơn, không có tác dụng chia viên thuốc thành các phần bằng nhau.

### Chỉ định:

**Tăng huyết áp:** Tensiomin được chỉ định điều trị tăng huyết áp.

**Suy tim:** Tensiomin được chỉ định điều trị suy tim mạn tính kèm theo giảm áp lực tâm thu thất, dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu và khi thích hợp kết hợp với các digitalis và thuốc chẹn beta.

### Nhồi máu cơ tim:

- **Điều trị ngắn hạn (4 tuần):** Tensiomin được chỉ định ở bất kỳ bệnh nhân ổn định về lâm sàng trong vòng 24 giờ đầu sau nhồi máu cơ tim.
- **Điều trị dài hạn để ngăn ngừa suy tim có triệu chứng:** Tensiomin được chỉ định ở bệnh nhân ổn định lâm sàng bị rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng (phân suất tổng máu  $\leq 40\%$ ).

**Bệnh thận do tiểu đường tuýp 1:** Tensiomin được chỉ định điều trị bệnh thận do tiểu đường có protein niệu nhiều hơn mức vi lượng ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 1 (xem mục **Đặc tính dược lực học**)

### Liều dùng và cách dùng:

#### Liều dùng:

Liều dùng cần được xác định cho từng bệnh nhân (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) và đáp ứng huyết áp. Liều khuyến dùng tối đa hàng ngày là 150 mg.

#### Tăng huyết áp:

Liều khởi đầu khuyến dùng hàng ngày là 25 - 50 mg chia 2 lần. Liều dùng có thể tăng thêm, với khoảng thời gian ít nhất là 2 tuần, đến 100-150 mg/ngày chia 2 lần nếu cần thiết để đạt được huyết áp mục tiêu. Captopril có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc lợi tiểu thiazide (xem mục **Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc** và mục **Đặc tính dược động học**). Chế độ liều 1 lần mỗi ngày có thể thích hợp khi sử dụng đồng thời với thuốc hạ huyết áp khác như các thuốc lợi tiểu thiazide.

Ở các bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (giảm thể tích máu, tăng huyết áp mạch thận, suy tim mất bù), nên bắt đầu điều trị với một liều đơn 6,25 mg hoặc 12,5 mg. Việc sử dụng liều đầu tiên này cần được tiến hành dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Các liều sau đó sẽ được sử dụng theo chế độ liều hai lần mỗi ngày. Liều dùng có thể tăng dần lên đến 50 mg mỗi ngày, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày và nếu cần thiết tăng lên đến 100 mg mỗi ngày chia 1 hoặc 2 lần.

**Suy tim:**

Sử dụng captopril trong điều trị suy tim cần được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Liều khởi đầu thông thường là 6,25 mg – 12,5 mg ngày 2 hoặc 3 lần. Chuẩn liều đến liều duy trì (75-150 mg mỗi ngày) nên được thực hiện dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, tình trạng lâm sàng và khả năng dung nạp, liều tối đa là 150 mg mỗi ngày chia làm nhiều lần. Liều lượng phải được tăng từ từ, khoảng cách giữa các lần tăng liều tối thiểu là 2 tuần để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân.

**Nhồi máu cơ tim:**

**Điều trị ngắn hạn:**

Nên bắt đầu điều trị captopril ở bệnh viện càng sớm càng tốt sau khi có các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng ở bệnh nhân có huyết động ổn định. Nên dùng một liều thử 6,25 mg, một liều 12,5 mg được dùng sau đó 2 giờ và một liều 25 mg sau đó 12 giờ. Từ ngày tiếp theo, dùng captopril với liều 100 mg/ngày, chia 2 lần, trong thời gian 4 tuần nếu không có các phản ứng bất lợi về huyết động. Vào cuối của 4 tuần điều trị, cần đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân trước khi đưa ra quyết định điều trị cho giai đoạn sau của nhồi máu cơ tim.

**Điều trị dài hạn:**

Nếu chưa bắt đầu điều trị bằng captopril trong vòng 24 giờ đầu của giai đoạn nhồi máu cơ tim cấp tính, thì nên bắt đầu điều trị vào khoảng giữa ngày thứ 3 và ngày thứ 16 sau nhồi máu khi đã đạt được các điều kiện cần thiết (huyết động ổn định và kiểm soát được thiếu máu cục bộ). Nên bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ (đặc biệt là huyết áp) cho đến khi đạt được liều 75 mg. Phải dùng liều khởi đầu thấp (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), đặc biệt nếu bệnh nhân có biểu hiện huyết áp bình thường hoặc thấp tại thời điểm bắt đầu điều trị.

Nên bắt đầu điều trị với liều 6,25 mg tiếp theo là 12,5 mg 3 lần mỗi ngày trong 2 ngày và sau đó 25 mg 3 lần mỗi ngày nếu không có các phản ứng bất lợi về huyết động. Liều khuyên dùng để bảo vệ tim mạch hiệu quả trong điều trị dài hạn là 75 đến 150 mg mỗi ngày chia hai hoặc ba lần. Trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng, như trong suy tim, có thể phải giảm liều thuốc lợi tiểu và/hoặc các thuốc giãn mạch khác sử dụng đồng thời để duy trì liều trạng thái ổn định của captopril. Trường hợp cần thiết, phải điều chỉnh liều captopril cho phù hợp với các phản ứng lâm sàng của bệnh nhân.

Captopril có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác dùng trong điều trị nhồi máu cơ tim như các thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và acid acetylsalicylic.

**Bệnh thận do tiểu đường tuýp 1:** ở bệnh nhân mắc bệnh thận do tiểu đường tuýp 1, liều khuyên cáo hàng ngày của captopril là 75 -100 mg chia làm nhiều lần. Nếu cần phải tăng thêm tác dụng hạ huyết áp, có thể dùng thêm thuốc hạ huyết áp khác (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác, tương kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*)

**Bệnh nhân suy thận:** Do captopril được bài tiết chủ yếu qua thận, nên giảm liều dùng hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Khi cần thiết phải sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu, một thuốc lợi tiểu quai (chẳng hạn như furosemide) thích hợp hơn là thuốc lợi tiểu thiazide cho những bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân suy thận, liều dùng hàng ngày sau đây được khuyến cáo để tránh tích lũy captopril.

| Thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) | 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 già:** cũng như với các thuốc hạ huyết áp khác, cần xem xét để bắt đầu điều trị với liều khởi đầu thấp (6,25 mg ngày 2 lần) ở những bệnh nhân lớn tuổi có thể có suy giảm chức năng thận và suy giảm chức năng các cơ quan khác (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của huyết áp và giữ ở mức liều thấp nhất có thể để đạt được tác dụng kiểm soát huyết áp.

**Trẻ em:** hiệu quả và độ an toàn của captopril khi dùng cho trẻ em chưa được xác định đầy đủ.

Việc sử dụng captopril ở trẻ em và thanh thiếu niên cần được bắt đầu dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. Liều khởi đầu của captopril là khoảng 0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể, liều tối đa là 6 mg/kg trọng lượng cơ thể. Đối với bệnh nhân cần thận trọng đặc biệt (trẻ em rối loạn chức năng thận, trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vì chức năng thận của những bệnh nhân này không giống với trẻ lớn và người lớn) chỉ nên dùng liều khởi đầu 0,15 mg captopril/kg thể trọng. Nói chung, captopril được dùng cho trẻ 3 lần mỗi ngày, nhưng liều lượng và khoảng cách giữa các liều nên được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân.

#### **Cách dùng:**

Dùng thuốc theo đường uống.

Tensiomin có thể được uống trước, trong và sau bữa ăn.

#### **Chống chỉ định:**

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục *Thành phần công thức thuốc* hoặc với bất kỳ thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác.
- Có tiền sử phù thận kinh mạch do sử dụng bất kỳ thuốc ức chế ACE khác.
- Phù thận kinh mạch do di truyền hay tự phát.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Chống chỉ định dùng đồng thời Tensiomin với các sản phẩm chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận (tốc độ lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*).

#### **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

##### ***Hạ huyết áp:***

Hiếm khi hạ huyết áp được quan sát thấy ở những bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Hạ huyết áp có triệu chứng nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp bị giảm thể tích máu hoặc chất điện giải do 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 máu và/hoặc chất điện giải cần được điều trị trước khi sử dụng một thuốc ức chế ACE và cần xem xét dùng liều khởi đầu thấp.

Bệnh nhân suy tim có nguy cơ cao hạ huyết áp cao hơn và một liều khởi đầu thấp được khuyến cáo khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Cần thận trọng khi tăng liều captopril hoặc thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân suy tim.

Cũng như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp nào khác, hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch hay mạch máu não do thiếu máu cục bộ có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế nằm ngửa. Có thể cần phải bổ sung dung dịch thay thế thể tích máu hoặc truyền tinh mạch dung dịch nước muối sinh lý.

##### ***Tăng huyết áp mạch thận:***

Nguy cơ hạ huyết áp và suy thận tăng lên ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên, hay chỉ còn một thận mà bị hẹp động mạch sử dụng các thuốc ức chế ACE. Mất chức năng thận có thể xảy ra khi chỉ có thay đổi nhẹ trong nồng độ creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ, sử dụng liều thấp, chuẩn liều và theo dõi chức năng thận một cách thận trọng.

##### ***Suy thận:***

Trong trường hợp suy thận (thanh thải creatinin ≤ 40 ml/phút), liều khởi đầu của captopril phải được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem mục *Liều dùng và cách dùng*), và sau đó tùy theo sự đáp ứng của bệnh nhân đối với trị liệu. Thường xuyên giám sát kali và creatinin đối với những bệnh nhân này.

##### ***Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)***

Đã có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do đó chẹn kép RAAS do sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*).

Nếu liệu pháp chẹn kép được coi là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ và thường xuyên giám sát chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân mắc bệnh thận do tiểu đường.

***Quá mẫn/ phù mạch:***

Phù mạch ở đầu chi, mặt, môi, niêm mạc miệng, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE bao gồm cả captopril. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp này, nên ngưng sử dụng captopril ngay lập tức và thực hiện giám sát thích hợp để đảm bảo đã giải quyết được hoàn toàn các triệu chứng. Trong trường hợp chỉ phù ở mặt và môi, tình trạng này thường được giải quyết mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có lợi trong việc làm giảm các triệu chứng. Phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tử vong.

Trường hợp có phù mạch lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây ra tắc nghẽn đường thở, cần áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp, có thể bao gồm tiêm dưới da epinephrin 1:1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và/hoặc sử dụng kịp thời các biện pháp để đảm bảo duy trì đường thở. Bệnh nhân cần được nhập viện và phải được giám sát ít nhất 12 đến 24 giờ và không được xuất viện cho đến đã giải quyết được hoàn toàn các triệu chứng.

Bệnh nhân da đen sử dụng các thuốc ức chế ACE được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với những bệnh nhân khác.

Nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc ức chế ACE tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến sử dụng các thuốc ức chế ACE (xem mục *Chống chỉ định*).

Phù mạch tiêu hóa được báo cáo hiếm khi xảy ra ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Những bệnh nhân có biểu hiện đau bụng (có hoặc không buồn nôn hoặc nôn); một số trường hợp không có phù mạch ở mặt trước đó và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bởi các quy trình khám xét bao gồm CT scan bụng hoặc siêu âm hoặc phẫu thuật và các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng thuốc ức chế ACE. Phù mạch tiêu hóa nên được tính đến trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế ACE có biểu hiện đau bụng.

*Sử dụng đồng thời các chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (như phù đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

***Ho:***

Ho đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc ức chế ACE. Đặc trưng là ho khan, dai dẳng và khỏi sau khi ngưng điều trị.

***Suy gan:***

Hiếm khi, các thuốc ức chế ACE liên quan đến một hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển đến hoại tử gan tối cấp và (đôi khi) gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE nếu xuất hiện triệu chứng vàng da hoặc nồng độ các men gan tăng cao rõ rệt cần ngưng các thuốc ức chế ACE và tiến hành theo dõi y tế thích hợp.

***Tăng kali máu:***

Tăng nồng độ kali huyết đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả captopril. Bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện tăng kali máu bao gồm suy thận, đái tháo đường, hoặc sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế chứa muối kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác gây tăng kali huyết (ví dụ heparin, co-trimoxazole còn được gọi là trimethoprim/sulfamethoxazole). Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc trên là cần thiết, nên thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

***Lithi:***

Không nên sử dụng kết hợp lithi và captopril do làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

***Hẹp động mạch chủ và van hai lá/ bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn:***

Thận trọng khi sử dụng các thuốc ức chế ACE ở những bệnh nhân có bệnh van tim và tắc dòng máu ra của tâm thất trái, không dùng trong trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

***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 sử dụng thuốc ức chế ACE, bao gồm captopril. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Cần phải rất thận trọng khi sử dụng captopril cho bệnh nhân bị bệnh collagen mạch máu, điều trị ức chế miễn dịch, sử dụng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ, đặc biệt là bị suy giảm chức

năng thận. Một số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng trong đó có một số trường hợp không đáp ứng với kháng sinh mạnh.

Nếu sử dụng captopril cho những bệnh nhân này, nên kiểm tra số lượng bạch cầu tổng và từng loại bạch cầu trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị bằng captopril, và định kỳ sau đó. Trong khi điều trị, tất cả bệnh nhân cần được hướng dẫn để báo cáo bất kỳ dấu hiệu của nhiễm khuẩn (như đau họng, sốt), tiến hành kiểm tra số lượng từng loại bạch cầu. Cần ngưng dùng captopril và các thuốc khác đang sử dụng đồng thời nếu phát hiện hoặc nghi ngờ có giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính dưới 1000/mm<sup>3</sup>) (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

#### ***Protein niệu:***

Protein niệu có thể xảy ra đặc biệt là ở những bệnh nhân đang bị suy giảm chức năng thận hoặc sử dụng các chất ức chế ACE với liều tương đối cao.

Tổng lượng protein trong nước tiểu lớn hơn 1 g mỗi ngày được quan sát thấy trong khoảng 0,7% bệnh nhân sử dụng captopril. Đa số bệnh nhân có bệnh thận trước đó hoặc sử dụng captopril với liều tương đối cao (trên 150 mg/ngày), hoặc cả hai. Hội chứng thận hư xảy ra trên khoảng một phần năm số bệnh nhân có protein niệu. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm bớt hoặc mất đi trong vòng sáu tháng dù có hay không tiếp tục sử dụng captopril. Các thông số về chức năng thận như BUN và creatinin ít khi bị thay đổi ở những bệnh nhân có protein niệu.

Bệnh nhân có bệnh thận trước đó cần phải thử lượng protein trong nước tiểu trước khi điều trị và định kỳ sau đó (nhúng que thử vào nước tiểu buổi sáng).

#### ***Phản ứng phản vệ trong khi giải độc cơn trùng:***

Phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng hiếm khi được báo cáo xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc giải độc cơn trùng khi đang dùng thuốc ức chế ACE khác. Ở các bệnh nhân đó, các phản ứng này không xảy ra khi tạm ngừng các thuốc ức chế ACE, nhưng xuất hiện trở lại khi vô tình tái sử dụng. Vì vậy, cần thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE sử dụng thuốc giải độc cơn trùng như trên.

#### ***Phản ứng phản vệ trong quá trình lọc máu với màng thẩm tách có tính thấm cao/ truyền trở lại lipoprotein:***

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân lọc máu với màng thẩm tách có tính thấm cao hoặc trải qua quá trình truyền trở lại lipoprotein tỷ trọng thấp với chất hấp thụ dextran sulfate. Ở những bệnh nhân này, cần xem xét đến việc áp dụng cách thẩm phân khác, loại màng lọc khác hoặc sử dụng một thuốc nhóm khác.

#### ***Phẫu thuật/ gây mê:***

Hạ huyết áp có thể xảy ra ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc trong khi điều trị với các thuốc gây mê đã biết làm giảm huyết áp. Nếu xảy ra hạ huyết áp, có thể được xử trí bằng sử dụng các chất làm tăng thể tích huyết tương.

#### ***Bệnh nhân tiểu đường:***

Nồng độ đường huyết cần được theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân đái tháo đường trước đó được điều trị bằng các loại thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống hoặc insulin, đặc biệt là trong tháng đầu tiên điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

#### ***Nguy cơ hạ kali máu:***

Sử dụng kết hợp một thuốc ức chế ACE và thuốc lợi tiểu thiazide không loại trừ khả năng gây hạ kali máu. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali máu.

#### ***Các chủng tộc khác nhau:***

Cũng như với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, captopril dường như ít hiệu quả hơn trong việc giảm huyết áp ở nhóm người da đen so với nhóm khác, có thể là do tỷ lệ cao hơn tình trạng hệ renin kém hoạt động ở những người da đen tăng huyết áp.

#### ***Thời kỳ mang thai:***

Không bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế ACE trong khi mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế ACE được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang trị liệu chống tăng huyết áp thay thế mà đã biết là an toàn khi sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi đã xác định là có thai, cần ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và sử dụng liệu pháp thay thế thích hợp (xem mục *Chống chỉ định* và mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

#### ***Lactose:***

Tensiomin chứa lactose (viên nén Tensiomin 25 mg chứa 52,5 mg lactose monohydrate).

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, không dung nạp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

#### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

##### **Phụ nữ có thai:**

Các thuốc ức chế ACE không được khuyến cáo sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chống chỉ định dùng các thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem mục *Chống chỉ định* và mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng các thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên không thể loại trừ có sự gia tăng nhẹ nguy cơ gây quái thai. Trừ khi cần thiết phải tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bệnh nhân có dự định mang thai nên được chuyển sang sử dụng thuốc hạ huyết áp thay thế khác đã được xác định là an toàn khi sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi mang thai được xác định, cần ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức, và áp dụng trị liệu thay thế thích hợp.

Sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ được biết là gây độc tính đối với thai nhi người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm xương hóa hộp sọ) và gây độc đối với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu) (xem mục *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Nếu đã sử dụng các thuốc ức chế ACE từ 3 tháng giữa của thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng các thuốc ức chế ACE cần được theo dõi chặt chẽ tránh hạ huyết áp (xem mục *Chống chỉ định* và mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

##### **Phụ nữ cho con bú:**

Các dữ liệu được động còn hạn chế cho thấy thuốc có nồng độ rất thấp trong sữa mẹ (xem mục *Đặc tính dược động học*). Mặc dù nồng độ thuốc trong sữa mẹ dường như không gây ảnh hưởng trên lâm sàng, tuy nhiên không nên sử dụng Tensiomin cho phụ nữ cho con bú trong trường hợp trẻ sinh non và trong vài tuần đầu sau khi sinh do nguy cơ có thể xảy ra trên tim mạch và thận và vì chưa có đủ kinh nghiệm lâm sàng.

Trong trường hợp trẻ lớn hơn, việc sử dụng Tensiomin ở người mẹ cho con bú có thể được xem xét nếu việc điều trị này là cần thiết cho người mẹ và trẻ bú mẹ được theo dõi nếu xảy ra bất kỳ tác dụng phụ nào.

#### Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Cũng như các thuốc hạ huyết áp khác, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm đặc biệt là khi mới bắt đầu điều trị hoặc khi thay đổi liều dùng hoặc khi dùng thuốc cùng với rượu, tuy nhiên những ảnh hưởng này phụ thuộc vào độ nhạy cảm của từng bệnh nhân.

#### Tương tác, tương kỵ của thuốc:

##### **Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc sản phẩm bổ sung kali:**

Thuốc ức chế ACE làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), sản phẩm bổ sung kali, hoặc muối thay thế chứa kali có thể dẫn đến gia tăng đáng kể hàm lượng kali huyết thanh. Nếu các thuốc này được chỉ định sử dụng đồng thời do hạ kali máu, cần thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết thanh (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

##### **Các thuốc lợi tiểu (thiazide hoặc lợi tiểu quai):**

Điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến mất dịch và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng captopril (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Có thể giảm tác dụng hạ huyết áp bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích dịch cơ thể hoặc bổ sung muối hoặc bắt đầu điều trị với liều thấp captopril. Tuy nhiên, chưa quan sát thấy tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong các nghiên cứu cụ thể với hydrochlorothiazide hoặc furosemide.

##### **Các thuốc hạ huyết áp khác:**

Captopril đã được sử dụng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp thông thường khác (như các thuốc chẹn beta và chẹn kênh calci tác dụng kéo dài) một cách an toàn. Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với nitroglycerine và các nitrate khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác.



Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) do sử dụng kết hợp các thuốc ức chế ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn như tụt huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone đơn độc (xem mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Đặc tính dược lực học*).

**Các thuốc chẹn alpha:**

Sử dụng đồng thời các thuốc chẹn alpha có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

**Điều trị nhồi máu cơ tim cấp:**

Captopril có thể được sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở liều tác dụng với tim), các thuốc làm tan huyết khối, thuốc chẹn beta và/hoặc các nitrate ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim.

**Lithi:**

Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và tăng độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các chất ức chế ACE. Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc lithi và tăng độc tính sẵn có của lithi khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế ACE. Không nên sử dụng captopril với lithi, nhưng nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời 2 thuốc này phải theo dõi sát nồng độ lithi huyết thanh (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Các thuốc chống trầm cảm ba vòng / thuốc chống loạn thần:**

Chất thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế.

**Allopurinol, procainamid, các thuốc kìm tế bào hoặc ức chế miễn dịch:**

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế ACE có thể làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu đặc biệt là sau này được sử dụng ở liều cao hơn so với liều khuyến cáo hiện tại.

**Các thuốc chống viêm không steroid:**

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và ACE có tác dụng cộng hưởng trong làm tăng kali huyết trong khi chức năng thận có thể bị suy giảm.

Những ảnh hưởng này, về nguyên tắc, có thể hồi phục. Hiếm khi xảy ra suy thận cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm như người cao tuổi hoặc mất nước. Sử dụng các thuốc NSAID kéo dài có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE.

**Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm:**

Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận.

**Thuốc chống đái tháo đường:**

Các nghiên cứu dược lý cho thấy các thuốc ức chế ACE, bao gồm captopril, có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin và thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống như sulphonylurea ở bệnh nhân tiểu đường. Nếu xảy ra tương tác rất hiếm này, có thể cần phải giảm liều của thuốc chống đái tháo đường khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế ACE.

**Các thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus):**

Bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ phù mạch (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole):**

Bệnh nhân dùng đồng thời co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) có thể làm tăng nguy cơ bị tăng kali máu (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Các kết quả xét nghiệm:**

Captopril có thể gây kết quả dương tính giả khi xét nghiệm aceton trong nước tiểu.

**Tính tương kỵ:**

Không áp dụng.

**Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất xảy ra như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100, <1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000, <1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000, <1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $<1/10000$ ), không biết tần suất (không thể ước lượng được các dữ liệu hiện có)

**Rối loạn máu và hệ bạch huyết:**

**Rất hiếm gặp:** giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), giảm toàn thể huyết cầu đặc biệt là ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), thiếu máu (bao gồm cả bất sản và tan máu), giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh tự miễn và/ hoặc xét nghiệm ANA dương tính.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:**

**Hiếm gặp:** chán ăn

**Rất hiếm gặp:** tăng kali máu, hạ đường huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

**Rối loạn tâm thần:**

**Thường gặp:** rối loạn giấc ngủ

**Rất hiếm gặp:** lẩn lộn, trầm cảm.

**Rối loạn hệ thần kinh:**

**Thường gặp:** giảm vị giác, chóng mặt

**Hiếm gặp:** buồn ngủ, đau đầu và dị cảm

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

**Rối loạn mắt:**

**Rất hiếm gặp:** nhìn mờ

**Rối loạn tim mạch:**

**Ít gặp:** nhịp tim nhanh hoặc nhịp nhanh không đều, đau thắt ngực, đánh trống ngực.

**Rất hiếm gặp:** ngừng tim, sốc tim.

**Rối loạn mạch:**

**Ít gặp:** hạ huyết áp (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), hội chứng Raynaud, đỏ bừng mặt, xanh tái.

**Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:**

**Thường gặp:** ho khan, ho kích ứng (không có đờm) (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), khó thở

**Rất hiếm gặp:** co thắt phế quản, viêm mũi, viêm túi phổi dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu eosin

**Rối loạn tiêu hóa:**

**Thường gặp:** buồn nôn, nôn, kích ứng dạ dày, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng.

**Hiếm gặp:** viêm miệng/ loét miệng áp tở, phù mạch tiêu hóa (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Rất hiếm gặp:** viêm lưỡi, viêm loét dạ dày tá tràng, viêm tụy.

**Rối loạn gan-mật:**

**Rất hiếm gặp:** suy giảm chức năng gan, ứ mật (vàng da), viêm gan bao gồm hoại tử, tăng men gan và nồng độ bilirubin.

**Rối loạn da và mô dưới da:**

**Thường gặp:** ngứa có hoặc không phát ban, nổi mẩn, rụng tóc.

**Ít gặp:** phù mạch (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

**Rất hiếm gặp:** nổi mào đay, hội chứng Stevens Johnson, hồng ban đa dạng, nhạy cảm với ánh sáng, đỏ da, phản ứng pemphigut và viêm da tróc vảy.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết:**

**Rất hiếm gặp:** đau cơ, đau khớp.

**Rối loạn thận và tiết niệu:**

**Hiếm gặp:** rối loạn chức năng thận bao gồm suy thận, đa niệu, thiếu niệu, tiểu tiện nhiều lần.

**Rất hiếm gặp:** hội chứng thận hư.

**Rối loạn hệ sinh sản và vú:**

**Rất hiếm gặp:** bất lực, chứng to vú ở nam giới.

**Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:**

**Ít gặp:** đau ngực, mệt mỏi, khó chịu

**Rất hiếm gặp:** sốt

### **Ảnh hưởng đến các kết quả xét nghiệm:**

**Rất hiếm gặp:** protein niệu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng men gan và bilirubin huyết thanh, tăng nồng độ BUN, tăng creatinin huyết thanh, tăng kali huyết, giảm natri huyết, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính, tăng tốc độ máu lắng, kết quả dương tính giả khi xét nghiệm aceton trong nước tiểu.

### **Quá liều và cách xử trí:**

#### **Triệu chứng:**

Các triệu chứng của quá liều là hạ huyết áp nặng, sốc, ngẫn ngờ, nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận.

#### **Xử trí:**

Nếu mới uống quá liều, nên dùng các biện pháp để ngăn ngừa hấp thu (như rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi uống) và tăng cường đào thải thuốc. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế sốc (Trendelenburg) và nhanh chóng bổ sung muối và dịch. Cần xem xét điều trị bằng angiotensin-II. Nhịp tim chậm hoặc phản ứng thần kinh phế vị quá mức cần được điều trị bằng atropin. Có thể xem xét việc sử dụng máy tạo nhịp tim.

Captopril có thể được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

### **Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược trị liệu: Chất tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone, chất ức chế ACE

Mã ATC: C09A A01

Captopril là một chất ức chế cạnh tranh, đặc hiệu men chuyển angiotensin-I (các chất ức chế ACE).

Các tác dụng có lợi của các thuốc ức chế ACE dường như là kết quả chủ yếu từ sự chẹn hệ thống renin-angiotensin-aldosterone huyết tương. Renin là một enzym nội sinh được tổng hợp bởi thận và giải phóng vào máu, ở đó nó chuyển angiotensinogen thành angiotensin-I một decapeptide không hoạt động. Sau đó angiotensin-I được biến đổi bởi men chuyển angiotensin - một peptidyl dipeptidase - thành angiotensin-II. Angiotensin-II là một chất co mạch mạnh gây co động mạch và tăng huyết áp, cũng như kích thích tuyến thượng thận sản sinh aldosterone. Sự ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin-II trong huyết tương, làm giảm tác dụng co mạch và giảm tiết aldosterone. Mặc dù sự giảm sau đó là nhỏ, có thể xảy ra sự tăng nhẹ nồng độ kali huyết, cùng với mất natri và mất nước. Ngừng những đáp ứng tiêu cực của angiotensin-II đến sự tiết renin dẫn đến gia tăng tác dụng renin trong huyết tương.

Một vai trò khác của các men chuyển là làm giáng hóa kinin peptide bradykinin, chất ức chế mạch mạnh, thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Vì vậy, sự ức chế ACE làm tăng tác dụng của hệ kallikrein-kinin tại chỗ và tuần hoàn, góp phần giãn mạch ngoại biên bằng cách hoạt hóa hệ prostaglandin; có thể cơ chế này có liên quan đến tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE và gây ra một số phản ứng bất lợi nhất định.

Tác dụng tối đa của thuốc thường đạt được sau 60-90 phút khi uống một liều captopril. Thời gian thuốc có hiệu lực liên quan đến liều dùng. Huyết áp có thể được giảm dần dần, do đó có thể cần vài tuần để đạt được hiệu quả điều trị tối đa. Tác dụng hạ huyết áp của captopril và các thuốc lợi tiểu thiazide là cộng hưởng.

Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp, captopril gây giảm huyết áp khi nằm và khi đứng, mà không gây bất kỳ sự gia tăng bù nhịp tim, cũng không gây giữ nước và natri.

Trong các khảo sát về huyết động, captopril gây giảm đáng kể sức cản động mạch ngoại vi. Nói chung không có thay đổi làm sàng dòng máu thận hoặc tốc độ lọc cầu thận. Ở hầu hết các bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp bắt đầu khoảng 15 đến 30 phút sau khi uống captopril, đạt tác dụng tối đa sau khi uống thuốc 60 đến 90 phút. Hiệu quả tối đa của một liều captopril xác định thường đạt được sau 3-4 tuần điều trị.

Ở liều khuyến cáo hàng ngày, tác dụng hạ huyết áp của thuốc vẫn còn ngay cả khi điều trị lâu dài. Ngưng sử dụng captopril tạm thời không gây nên tăng huyết áp quá mức và nhanh chóng (phản ứng ngược). Điều trị tăng huyết áp bằng captopril cũng dẫn đến làm giảm phì đại thất trái.

Các khảo sát về huyết động ở bệnh nhân suy tim cho thấy captopril làm giảm sức đề kháng hệ ngoại biên và tăng dung lượng tĩnh mạch. Điều này dẫn đến việc giảm tiền gánh và hậu gánh của tim (giảm áp lực làm đầy tâm thất). Ngoài ra, tăng cung lượng tim, chỉ số làm việc và khả năng gắng sức đã được quan sát thấy trong quá trình điều trị với captopril. Trong một nghiên cứu lớn, có kiểm soát giả dược ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái (tỷ suất tổng máu thất trái  $\leq 40\%$ ) sau nhồi máu cơ tim, người ta thấy rằng captopril (bắt đầu sử dụng từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 16 sau khi nhồi máu) làm kéo dài thời gian sống

và giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch. Biểu hiện sau đó là làm chậm sự phát triển của suy tim có triệu chứng và giảm số trường hợp cần thiết phải nhập viện vì suy tim so với giả dược. Ở bệnh nhân sử dụng captopril, cũng có sự giảm tái phát nhồi máu và các thủ thuật can thiệp mạch tim và/hoặc trong sự cần thiết phải cho thêm thuốc với thuốc lợi tiểu và/hoặc digitalis hoặc tăng liều của chúng so với giả dược.

Trong một nghiên cứu lớn khác có đối chứng giả dược ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cho thấy captopril (được dùng trong vòng 24 giờ sau nhồi máu và sử dụng trong thời gian một tháng) làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong tổng sau 5 tuần so với giả dược. Tác động tích cực của captopril đối với tổng số ca tử vong vẫn được quan sát thấy ngay cả sau một năm. Không quan sát thấy dấu hiệu của tác động tiêu cực liên quan đến tử vong sớm vào ngày điều trị đầu tiên.

Tác dụng bảo vệ tim của captopril được quan sát thấy ở bệnh nhân không kể tuổi tác hoặc giới tính, vị trí của nhồi máu và các trị liệu đồng thời với hiệu quả đã được chứng minh trong thời kỳ sau nhồi máu (thuốc làm tan huyết khối, chẹn beta và acid acetylsalicylic).

Hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, có kiểm soát (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đã xem xét việc sử dụng sự kết hợp của một thuốc ức chế ACE với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường tuýp 2 kèm theo bằng chứng của tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận đái tháo đường.

Những nghiên cứu này đã cho thấy không có lợi ích đáng kể trên thận và/hoặc biến chứng tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc tụt huyết áp so với đơn trị liệu. Với các đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng phù hợp cho các thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE và chẹn thụ thể angiotensin II ở những bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp tiêu chuẩn của một thuốc ức chế ACE hoặc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và có bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu này được chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ biến chứng xấu. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sử dụng aliskiren so với nhóm dùng giả dược, các tác dụng bất lợi và tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

#### Bệnh thận đái tháo đường tuýp 1

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát giả dược được tiến hành trên bệnh nhân tiểu đường phụ thuộc insulin (tuýp 1) có protein niệu, có hoặc không có tăng huyết áp (được phép dùng đồng thời các thuốc hạ huyết áp khác để kiểm soát huyết áp), captopril làm giảm đáng kể (đến 51%) thời gian để tăng gấp đôi nồng độ creatinin cơ sở so với giả dược; tỷ lệ suy thận giai đoạn cuối (lọc máu, ghép thận) hoặc tử vong cũng giảm đáng kể ở bệnh nhân dùng captopril so với giả dược (51%). Ở những bệnh nhân bị bệnh tiểu đường và albumin niệu mức độ vừa, điều trị bằng captopril làm giảm bài tiết albumin trong vòng hai năm.

Các tác dụng của việc điều trị bằng captopril trong việc bảo tồn chức năng thận là bổ sung cho các lợi ích có thể được bắt nguồn từ việc giảm huyết áp.

#### **Đặc tính dược động học:**

Captopril là một hoạt chất được dùng qua đường uống mà không cần chuyển hóa mới có tác dụng. Hấp thu tối thiểu trung bình khoảng 75%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 60-90 phút. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc khoảng 30-40%. Khoảng 25-30% thuốc được gắn kết với protein huyết tương.

Thời gian bán thải biểu kiến của captopril ở dạng không biến đổi trong máu khoảng 2 giờ. Có trên 95% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; 40-50% là captopril ở dạng không biến đổi, còn lại là các chất chuyển hóa disulphide không có hoạt tính (captopril disulphide và captopril cysteine disulphide). Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc. Vì vậy, ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, nên giảm liều dùng và/hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy captopril gần như không đi qua hàng rào máu-não.

*Phụ nữ cho con bú:*

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

**Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:**

Các nghiên cứu trên động vật sử dụng captopril trong thời kỳ hình thành các cơ quan của thai nhi cho thấy captopril không gây quái thai nhưng gây độc cho thai nhi ở một số loài, bao gồm cả gây chết thai ở giai đoạn cuối của thai kỳ, chậm phát triển và tử vong sau khi sinh ở chuột. Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm cụ thể nào khác đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính trường diễn, khả năng gây độc với gen và gây ung thư.

**Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

**Điều kiện bảo quản:**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

**Hạn dùng:**

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không được dùng thuốc sau ngày hết hạn in trên hộp thuốc.

**Tiêu chuẩn chất lượng:**

Tiêu chuẩn cơ sở

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:**

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*