

Phần I.	HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn	
C4.	Mẫu nhãn	Trang 3/13

Rx

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Captopril STADA 25 mg

(Captopril 25mg)

Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa

Dược chất: Captopril 25 mg

Tá dược: Lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, glycerol dibehenate, disodium edetate, colloidal silicon dioxide.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp: Kiểm soát bệnh tăng huyết áp từ nhẹ đến trung bình. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, nên sử dụng captopril khi các liệu pháp điều trị chuẩn không hiệu quả hoặc không thích hợp.

Suy tim sung huyết: Captopril được chỉ định trong điều trị suy tim sung huyết. Thuốc nên được sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu và, khi thích hợp, có thể dùng đồng thời với digoxin và thuốc chẹn beta.

Những bệnh nhân điều trị với liều captopril trên 100 mg/ngày có hoặc không phối hợp với thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc suy tim sung huyết nặng cần sử dụng captopril dưới sự giám sát của bác sĩ.

Nhồi máu cơ tim:

- Điều trị ngắn hạn (4 tuần): Captopril được chỉ định ở những bệnh nhân đã ổn định lâm sàng trong vòng 24 giờ đầu sau cơn nhồi máu.
- Điều trị lâu dài để ngăn ngừa suy tim có triệu chứng: Captopril được chỉ định ở những bệnh nhân đã ổn định lâm sàng có rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng (phân suất tống máu ≤ 40%) sau nhồi máu cơ tim để cải thiện khả năng sống, trì hoãn khởi phát suy tim có triệu chứng, giảm nhập viện do suy tim, giảm tái phát nhồi máu cơ tim và thủ thuật tái thông mạch vành.

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

Bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 1: Captopril được chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin để điều trị bệnh thận đái tháo đường kèm macro protein niệu (microalbumin niệu > 30 mg/ngày). Captopril có thể ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh thận và giảm các biến cố lâm sàng liên quan như thẩm tách máu, ghép thận và tử vong.

Captopril có thể được sử dụng đơn trị hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Người lớn

Tăng huyết áp: Nên dùng captopril với liều thấp nhất cho hiệu quả điều trị và hiệu chỉnh liều theo từng đối tượng bệnh nhân.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 25 – 50 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều có thể được tăng dần, trong thời gian ít nhất là 2 tuần, đến liều 100 – 150 mg/ngày chia làm 2 lần, để đạt được huyết áp mục tiêu. Captopril có thể được sử dụng đơn trị hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Chế độ dùng thuốc 1 lần/ngày có thể phù hợp khi dùng đồng thời với một thuốc điều trị tăng huyết áp khác như lợi tiểu thiazide.



Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

C. Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn

C4. Mẫu nhãn Trang 4/13

Ở những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAs) hoạt động mạnh (giảm thể tích máu, tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, suy tim mất bù), liều khởi đầu khuyến cáo là liều đơn 6,25 mg hoặc 12,5 mg dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Sau đó, có thể tăng lên 2 lần/ngày. Liều có thể tăng lên 50 mg x 1 – 2 lần/ngày và khi cần có thể lên đến 100 mg x 1 – 2 lần/ngày.

Suy tim sung huyết: Liều pháp điều trị với captopril nên được bắt đầu dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Liều khởi đầu thông thường là 6,25 – 12,5 mg x 2 – 3 lần/ngày. Hiệu chỉnh dẫn đến liều duy trì (75 – 150 mg/ngày) tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân, tình trạng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc, tối đa 150 mg/ngày. Liều dùng nên được tăng dần, trong thời gian ít nhất là 2 tuần để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân.

Nhồi máu cơ tim:

- Điều trị ngắn hạn: Điều trị với captopril nên được bắt đầu trong bệnh viện càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân có các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng cho thấy huyết động ổn định. Nên bắt đầu với liều thử nghiệm là 6,25 mg, tiếp theo là liều 12,5 mg sau 2 giờ, và liều 25 mg sau 12 giờ. Những ngày tiếp theo, nên dùng captopril với liều 100 mg/ngày chia làm 2 lần, trong 4 tuần, nếu không có các phản ứng huyết động bất lợi xảy ra. Sau 4 tuần điều trị, cần đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân trước khi quyết định điều trị giai đoạn sau nhồi máu cơ tim.

- Điều trị dài hạn: Nếu không bắt đầu điều trị với captopril trong vòng 24 giờ đầu sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, nên bắt đầu điều trị vào trong khoảng từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 16 sau cơn nhồi máu, khi đã đạt những 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 theo dõi huyết áp) cho đến khi đạt đến liều 75 mg. Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp, đặc biệt khi bệnh nhân có huyết áp bình thường hoặc huyết áp thấp khi bắt đầu điều trị. Nên bắt đầu điều trị với liều 6,25 mg tiếp theo tăng lên 12,5 mg x 3 lần/ngày trong 2 ngày và sau đó 25 mg x 3 lần/ngày nếu không xuất hiện những phản ứng huyết động bất lợi. Liều khuyến cáo để bảo vệ tim hiệu quả trong quá trình điều trị lâu dài là 75 – 150 mg/ngày chia làm 2 – 3 lần. Trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng, như trong suy tim, có thể giảm liều thuốc lợi tiểu và/hoặc thuốc giãn mạch đồng thời khác để đạt được liều captopril ổn định. Khi cần thiết, nên điều chỉnh liều captopril phù hợp với đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Captopril có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị khác cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim như thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và acid acetylsalicylic.

Bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 1: Liều khuyến cáo là 75 – 100 mg/ngày. Captopril có thể được dùng phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế trung tâm hoặc thuốc giãn mạch nếu đơn trị với captopril không hiệu quả.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Do captopril được bài tiết chủ yếu qua thận, nên giảm liều hoặc tăng thời gian giãn cách giữa các lần uống ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Khi cần thiết dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, thuốc lợi tiểu quai (ví dụ furosemide) được ưu tiên ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng.

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, liều dùng được khuyến cáo như sau để tránh tích lũy captopril:

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

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn Trang 5/13

Người cao tuổi

Tương tự các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, nên bắt đầu điều trị một cách cân nhắc với liều khởi đầu thấp (6,25 mg x 2 lần/ngày) ở những bệnh nhân cao tuổi, là đối tượng có thể suy giảm chức năng thận và suy giảm chức năng các cơ quan khác.

Liều dùng nên được hiệu chỉnh theo đáp ứng huyết áp ở bệnh nhân và giữ ở mức thấp nhất có thể để đạt được hiệu quả phù hợp.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Tính hiệu quả và an toàn của captopril chưa được thiết lập đầy đủ. Chỉ định captopril ở trẻ em và thanh thiếu niên nên được bắt đầu dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ.

Nên bắt đầu điều trị với liều 0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể. Ở những bệnh nhân cần điều trị đặc biệt (trẻ em rối loạn chức năng thận, trẻ sinh non, trẻ mới sinh và trẻ sơ sinh, do chức năng thận ở những đối tượng này không giống với trẻ lớn hơn và người trưởng thành), nên bắt đầu với liều 0,15 mg/kg. Thông thường, captopril được dùng ở trẻ em 3 lần/ngày, nhưng liều lượng và số lần dùng có thể điều chỉnh riêng theo đáp ứng của từng bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với captopril và các thuốc ức chế men chuyển khác, hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiền sử phù mạch do điều trị với thuốc ức chế men chuyển.
- Phù mạch do di truyền hoặc vô căn.
- Phụ nữ trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.
- Chống chỉ định dùng đồng thời captopril với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy giảm chức năng thận (GFR < 60 ml/phút/1,73m²).

THẬN TRỌNG

Hạ huyết áp

Hiếm gặp ở những bệnh tăng huyết áp không biến chứng. Hạ huyết áp có khả năng xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp giảm thể tích và/hoặc hạ natri do điều trị với thuốc lợi tiểu có tác dụng lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy, nôn hoặc thẩm phân máu. Cần điều chỉnh tình trạng suy giảm thể tích và/hoặc hạ natri trước khi dùng thuốc ức chế men chuyển và cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn.

Bệnh nhân bị suy tim có nguy cơ hạ huyết áp cao hơn và nên dùng liều khởi đầu thấp hơn khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Thận trọng khi tăng liều captopril hoặc thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân suy tim.

Tương tự các thuốc điều trị tăng huyết áp khác, tác dụng hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Nếu xuất hiện tình trạng hạ huyết áp, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế nằm ngửa, có thể cần bù thể tích bằng dung dịch muối đẳng trương dùng đường tiêm tĩnh mạch.

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

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận đơn độc được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhẹ trong creatinine huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp, dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ, hiệu chỉnh liều cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

C. Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn

C4. Mẫu nhãn

Trang 6/13

Suy giảm chức năng thận

Tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn do dùng captopril chủ yếu liên quan đến chức năng thận do thuốc được đào thải chủ yếu qua thận. Trong trường hợp suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine ≤ 40 ml/phút), liều điều trị ban đầu của captopril phải được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinine của bệnh nhân, sau đó tùy thuộc vào mức đáp ứng của từng bệnh nhân. Không nên vượt quá liều cần thiết để đạt được hiệu quả phù hợp và nên giảm liều ở những bệnh nhân bị suy thận.

Đánh giá tình trạng bệnh nhân nên bao gồm đánh giá chức năng thận (theo dõi nồng độ kali và creatinine) trước khi bắt đầu điều trị và trong thời gian thích hợp sau đó. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận thường không nên điều trị bằng captopril.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá / Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Cần thận trọng khi điều trị captopril ở những bệnh nhân bị tắc van thất trái và tắc nghẽn đường ra. Do kinh nghiệm hạn chế trong điều trị tăng huyết áp cấp cứu, nên tránh sử dụng captopril trong trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động.

Phù mạch

Phù mạch ở tứ chi, mặt, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển bao gồm captopril. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, trong những trường hợp hiếm gặp, phù mạch nghiêm trọng có thể phát triển sau khi điều trị lâu dài bằng thuốc ức chế men chuyển. Trong trường hợp này, nên ngưng sử dụng captopril kịp thời và theo dõi thích hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng. Trường hợp sưng tấy ở mặt và môi thường tự biến mất mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamine rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng này. Phù mạch liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tử vong. Trong trường hợp phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản gây tắc nghẽn đường thở, liệu pháp thích hợp bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) và/hoặc tiến hành kịp thời các biện pháp để đảm bảo đường thở thông thoáng. Bệnh nhân nên được nhập viện và quan sát trong ít nhất 12 – 24 giờ và không nên xuất viện cho đến khi giải quyết hoàn toàn các triệu chứng.

Bệnh nhân da đen điều trị với thuốc ức chế men chuyển đã được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với người không da đen.

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

Phù mạch máu ruột hiếm gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này bị đau bụng (có hoặc không buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp, không có phù mạch mặt trước đó và nồng độ esterase C-1 là bình thường. Phù mạch được chẩn đoán bằng các thủ thuật bao gồm chụp CT bụng, hoặc siêu âm hoặc khi phẫu thuật và các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch máu ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển với đau bụng.

Ho

Ho đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Chủ yếu là ho khan, dai dẳng và tự khỏi sau khi ngừng điều trị với captopril.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn Trang 7/13

suy thận cấp). Do đó, không nên sử dụng ức chế kép RAAS thông qua việc kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu điều trị ức chế kép RAAS là cần thiết, cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ, thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Suy gan

Hiếm gặp trường hợp thuốc ức chế men chuyển dẫn đến triệu chứng vàng da ứ mật và tiến triển đến viêm gan virus cấp tính hoại tử và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa rõ. Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển bị vàng da hoặc tăng enzyme gan rõ rệt nên ngừng thuốc và theo dõi y tế thích hợp.

Tăng kali máu

Tăng kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả captopril. Bệnh nhân có nguy cơ phát triển tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, đái tháo đường hoặc những người sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali hoặc muối có chứa kali; hoặc những bệnh nhân dùng các loại thuốc khác có tăng kali huyết thanh (ví dụ như heparin). Nếu cần sử dụng đồng thời các tác nhân được đề cập ở trên, nên theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithium

Không khuyến cáo dùng đồng thời lithium và captopril.

Protein niệu

Protein niệu có thể xảy ra đặc biệt ở những bệnh nhân đang tồn tại suy giảm chức năng thận hoặc đang dùng thuốc ức chế men chuyển liều tương đối cao.

Tổng nồng độ protein niệu > 1 g/ngày đã được báo cáo ở khoảng 0,7% bệnh nhân dùng captopril. Phần lớn ở bệnh nhân có bằng chứng có bệnh thận trước đó và/hoặc đang điều trị với captopril liều tương đối cao (> 150 mg/ngày). Khoảng 1/5 bệnh nhân có protein niệu xảy ra hội chứng thận hư. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc biến mất trong vòng sáu tháng không phụ thuộc việc có tiếp tục điều trị với captopril hay không. Các thông số của chức năng thận, như BUN và creatinine, hiếm khi thay đổi ở những bệnh nhân mắc protein niệu.

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

Mặc dù viêm cầu thận màng được tìm thấy trong các sinh thiết lấy từ một số bệnh nhân protein niệu, tuy nhiên vẫn chưa có thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng captopril.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Đã có những báo cáo hiếm hoi về các phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng xảy ra đối với bệnh nhân điều trị giải mẫn cảm của nọc độc côn trùng khi đang dùng thuốc ức chế men chuyển khác. Nên thận trọng khi dùng thuốc ức chế men chuyển cho những bệnh nhân đang trải qua quá trình giải mẫn cảm như vậy.

Phản ứng phản vệ trong quá trình lọc máu với màng có tính thấm cao/tiếp xúc màng gan tách lipoprotein

Các quan sát lâm sàng gần đây cho thấy một tỷ lệ lớn phản ứng giống phản ứng phản vệ khi thẩm tách máu với màng có tính thấm cao hoặc gan tách lipoprotein tỷ trọng thấp với sự hấp thu dextran sulfate ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế men chuyển. Do đó, tránh phối hợp hai liệu pháp này. Ở những bệnh nhân này, cần xem xét việc sử dụng một loại lọc máu khác, màng lọc khác hoặc thuốc khác.

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH

C. Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn

C4. Mẫu nhãn

Trang 8/13

Bệnh nhân đái tháo đường

Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường đã được điều trị bằng thuốc trị đái tháo đường dùng đường uống hoặc insulin, cụ thể là trong tháng đầu tiên khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Chức năng thận ở bệnh nhân suy tim

Một số bệnh nhân có thể tăng nồng độ BUN và creatinine huyết thanh ổn định > 20% so với giá trị bình thường khi điều trị lâu dài bằng captopril. Một số ít bệnh nhân, thường là những người đã mắc bệnh thận nặng từ trước, cần phải ngừng điều trị do tăng dần nồng độ creatinine.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả captopril. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có yếu tố phức tạp khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra.

Captopril nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước, bệnh mạch máu collagen, điều trị ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamide hoặc kết hợp các yếu tố phức tạp này. Một số ít bệnh nhân tiến triển nhiễm khuẩn nghiêm trọng do không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh chuyên sâu.

Nếu captopril được sử dụng ở những bệnh nhân này, xét nghiệm số lượng bạch cầu và phân biệt các loại bạch cầu nên được tiến hành trước khi điều trị, mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Trong quá trình điều trị, tất cả bệnh nhân nên được hướng dẫn để báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào (ví dụ như đau họng, sốt), khi cần, thực hiện phân biệt các loại bạch cầu. Nên ngừng captopril và các thuốc dùng đồng thời nếu phát hiện hoặc nghi ngờ giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính < 1000/mm³).

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

Phẫu thuật/gây mê

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn, hoặc trong quá trình gây mê với các tác nhân gây hạ huyết áp, captopril sẽ ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát để giải phóng renin bù. Điều này có thể dẫn đến hạ huyết áp có thể điều chỉnh được bằng cách bù dịch.

Tá được lactose

Thuốc này có chứa lactose, do đó bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng.

Sự khác biệt về sắc tộc

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, captopril dường như kém hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen so với người không phải da đen, có thể là do tình trạng renin thấp chiếm tỷ lệ cao hơn ở quần thể người da đen bị tăng huyết áp.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa cũng như 3 tháng cuối thai kỳ.

Các bằng chứng dịch tễ về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được xác định; tuy nhiên không thể loại trừ được nguy cơ. Trừ khi tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là thiết yếu, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được đổi phương pháp

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn Trang 9/13

điều trị tăng huyết áp thay thế an toàn trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nếu cần thiết, nên bắt đầu điều trị thay thế. Phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết là gây độc cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm cốt hóa xương sọ) và nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu tiếp xúc với chất ức chế men chuyển đã xảy ra từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển nên được theo dõi huyết áp chặt chẽ.

Thời kỳ cho con bú

Dữ liệu dược động học hạn chế cho thấy nồng độ captopril rất thấp trong sữa mẹ. Mặc dù nồng độ này dường như không liên quan đến lâm sàng, không khuyến cáo sử dụng captopril trong thời kỳ cho con bú đối với trẻ sinh non tháng hoặc vài tuần đầu sau sinh do nguy cơ ảnh hưởng trên tim mạch, thận và do không đủ kinh nghiệm trên lâm sàng. Trong trường hợp với trẻ lớn hơn, việc sử dụng captopril cho người mẹ cho con bú có thể cân nhắc nếu điều trị này là cần thiết cho mẹ và khi đó, cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc đến khả năng lái xe. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần thận trọng các nguy cơ chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra.

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc chất bổ sung kali: Thuốc ức chế men chuyển làm giảm tình trạng mất kali qua bài niệu. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (triamterene, amiloride và spironolactone), sản phẩm muối có chứa kali hoặc chất bổ sung kali có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định, vì hạ kali huyết đã được chứng minh, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác: Captopril an toàn khi phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác (ví dụ như thuốc chẹn beta và thuốc chẹn kênh calci tác dụng kéo dài). Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của captopril. Nên thận trọng khi điều trị bằng nitroglycerine và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác (như minoxidil).

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

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

Lithium: Sự gia tăng có phục hồi về nồng độ và độc tính huyết thanh đã được báo cáo trong quá trình sử dụng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc lithium và tăng cường nguy cơ nhiễm độc lithium khi dùng thuốc ức chế men chuyển. Không nên sử dụng captopril với lithium, nhưng nếu cần kết hợp, phải theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh.

Các thuốc kháng viêm non-steroid: Thuốc kháng viêm non-steroid (NSAID) (như indomethacin, ibuprofen) và các chất ức chế men chuyển có tác dụng hiệp đồng làm tăng kali huyết thanh trong khi chức năng thận có thể

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn Trang 10/13
giảm. Những tác động 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 tổn thương như người cao tuổi hoặc mất nước. Sử dụng NSAID lâu dài có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển. <i>Clonidine</i>: Người ta đã gợi ý rằng tác dụng chống tăng huyết áp của captopril có thể bị trì hoãn khi bệnh nhân điều trị bằng clonidine được đổi thành captopril. <i>Allopurinol, procainamide, cytostatic hoặc thuốc ức chế miễn dịch</i>: Dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến tăng nguy cơ giảm bạch cầu, đặc biệt sau khi sử dụng với liều cao hơn liều khuyến cáo hiện nay. <i>Probenecid</i>: Độ thanh thải thận của captopril bị giảm khi dùng chung với probenecid. <i>Thuốc chống trầm cảm ba vòng/Thuốc chống loạn thần</i>: Thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần. Hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra. <i>Thuốc kích thích thần kinh giao cảm</i>: Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển; bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. <i>Thuốc điều trị đái tháo đường</i>: Các nghiên cứu dược lý đã chỉ ra rằng các chất ức chế men chuyển, bao gồm captopril, có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của insulin và thuốc trị đái tháo đường dùng đường uống như sulphonylurea ở bệnh nhân đái tháo đường. Tương tác này rất hiếm xảy ra, có thể cần phải giảm liều thuốc trị đái tháo đường trong khi dùng phối hợp với thuốc ức chế men chuyển. <i>Hóa lâm sàng</i>: Captopril có thể gây ra dương tính giả khi thử acetone trong nước tiểu. Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng sự ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có làm tăng tần suất của các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân tác động lên RAAS. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát trong quá trình điều trị với các tần số được quy ước như sau: Thường gặp (> 1/100 đến < 1/10); ít gặp (> 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (> 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000). Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi điều trị với captopril và/hoặc thuốc ức chế men chuyển bao gồm: <i>Rối loạn về máu và bạch huyết</i> Rất hiếm gặp: Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận, thiếu máu (bao gồm cả thiếu máu bất sản và tán huyết), giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh miễn dịch và/hoặc dương tính với kháng thể kháng nhân ANA. <i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i> Hiếm gặp: Chán ăn; Rất hiếm gặp: Tăng kali huyết, hạ natri huyết và hạ glucose huyết. <i>Rối loạn tâm thần</i> Thường gặp: Rối loạn giấc ngủ; Rất hiếm gặp: Nhầm lẫn, trầm cảm. <i>Rối loạn hệ thần kinh</i> Thường gặp: Rối loạn vị giác và chóng mặt; Ít gặp: Dị cảm, đau đầu; Hiếm gặp: Buồn ngủ; Rất hiếm gặp: Tai biến mạch máu não, bao gồm đột quỵ và ngất.	

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C. Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn	
C4. Mẫu nhãn	<i>Trang 11/13</i>

Rối loạn mắt
Rất hiếm gặp: Mờ mắt.

Rối loạn tim mạch
Ít gặp: Nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim, đau thắt ngực, đánh trống ngực; Rất hiếm gặp: Ngừng tim, sốc tim.

Rối loạn mạch máu
Ít gặp: Hạ huyết áp, hội chứng Raynaud, đỏ bừng mặt, xanh xao.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất
Thường gặp: Ho khan, ho do ngứa họng và khó thở; Rất hiếm gặp: Co thắt phế quản, viêm mũi, viêm phế nang dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin.

Rối loạn tiêu hóa
Thường gặp: Buồn nôn, nôn, khó chịu vùng thượng vị, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, loét dạ dày, khó tiêu; Hiếm gặp: Viêm miệng/loét niêm mạc, phù mạch ruột; Rất hiếm gặp: Viêm ruột, viêm tụy.

Rối loạn gan – mật
Rất hiếm gặp: Chức năng gan bất thường, ứ mật, vàng da, viêm gan, hoại tử gan, tăng enzyme gan, tăng bilirubin huyết, tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm.

Rối loạn da và mô dưới da
Thường gặp: Ngứa có hoặc không có phát ban, phát ban và rụng tóc; Ít gặp: Phù mạch; Rất hiếm gặp: Nổi mề đay, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, nhạy cảm ánh sáng, bệnh pemphigoid bong nước và viêm da tróc vảy.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương
Rất hiếm: Đau cơ, đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu
Hiếm gặp: Rối loạn chức năng thận, suy thận, tiểu nhiều, thiếu niệu, tiểu gắt; Rất hiếm gặp: Hội chứng thận hư.

Hệ sinh sản và rối loạn tuyến vú
Rất hiếm gặp: Rối loạn cương dương, nữ hóa tuyến vú ở nam giới.

Rối loạn toàn thân
Ít gặp: Đau ngực, mệt mỏi, khó chịu, suy nhược; Rất hiếm gặp: Sốt.

Xét nghiệm
Rất hiếm gặp: Protein niệu tăng, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng kali huyết, hạ natri huyết, tăng urê huyết, tăng creatinine huyết, tăng bilirubin huyết, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, số lượng bạch cầu giảm, số lượng tiểu cầu giảm, dương tính kháng thể kháng nhân, tăng ESR (tăng độ lắng của hồng cầu).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

Các biện pháp ngăn chặn sự hấp thụ (ví dụ rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi uống quá liều) và đẩy nhanh việc bài tiết nếu uống quá liều gần đây. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa với đầu thấp, bổ sung muối và bù dịch nhanh chóng. Cân nhắc điều trị với angiotensin-II: Nhịp tim chậm hoặc phản xạ cường phế vị được điều trị bằng atropin. Cân nhắc điều trị với máy trợ tim.

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn <i>Trang 12/13</i>

Captopril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn ở người lớn bằng thẩm tách máu. Captopril không được loại bỏ hoàn toàn bằng thẩm tách phúc mạc.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin, ức chế men chuyển angiotensin (ACEi).

Mã ATC: C09A A01

Captopril là chất ức chế cạnh tranh đặc hiệu của enzyme chuyển đổi angiotensin-I (ACEi). Tác dụng của ACEi liên quan chủ yếu đến ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAA) trong huyết tương. Renin là một enzyme nội sinh do thận tổng hợp và giải phóng vào tuần hoàn, sau đó chuyển đổi angiotensinogen thành angiotensin-I, là một decapeptide gần như không có hoạt tính. Angiotensin-I sau đó được biến đổi nhờ enzyme chuyển angiotensin, một peptidyl dipeptidase, thành angiotensin-II. Angiotensin-II là một tác nhân gây co mạch mạnh có vai trò gây co mạch máu và tăng huyết áp, cũng như kích thích tuyến thượng thận bài tiết ra aldosterone. Sự ức chế men chuyển dẫn đến giảm angiotensin-II huyết tương, dẫn đến giảm hoạt động vận mạch và giảm bài tiết aldosterone.

Một tác dụng khác của enzyme chuyển là thoái giáng bradykinin kinase thành những chất chuyển hóa không hoạt tính. Do đó, việc ức chế enzyme chuyển làm tăng hoạt động của hệ kallikrein – kinin tại chỗ, góp phần gây giãn mạch ngoại biên do hoạt động của prostaglandin. Đây có thể là cơ chế gây hạ huyết áp của chất ức chế ACE và là nguyên nhân của những tác dụng không mong muốn.

Tác dụng hạ huyết áp thường xảy ra tối đa trong 60 – 90 phút sau khi uống một liều đơn captopril. Khoảng thời gian có tác dụng liên quan đến liều dùng. Tác dụng hạ huyết áp có thể tăng dần, vì vậy để đạt được hiệu quả tối đa, có thể cần đến vài tuần điều trị. Tác dụng hạ huyết áp của captopril được tăng cường khi dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazide.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, captopril gây giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản động mạch ngoại biên, không tăng nhịp tim, cũng như giữ nước và natri.

Trong các nghiên cứu về huyết động học, captopril làm giảm rõ rệt sức cản động mạch ngoại biên. Nhìn chung, không có thay đổi liên quan đến lâm sàng về lưu lượng máu đến thận hoặc mức lọc cầu thận. Ở hầu hết các bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp bắt đầu khoảng 15 – 30 phút sau khi uống captopril; hiệu quả cao nhất đạt được sau 60 – 90 phút. Sự giảm huyết áp tối đa của một liều captopril được xác định sau 3 – 4 tuần.

Trong liều khuyến cáo hàng ngày, tác dụng hạ huyết áp vẫn tồn tại ngay cả khi điều trị lâu dài. Ngừng captopril tạm thời không gây tăng huyết áp dội ngược. Điều trị với captopril cũng dẫn đến giảm chứng phì đại thất trái.

Những nghiên cứu huyết động học ở bệnh nhân suy tim cho thấy captopril gây giảm sức cản ngoại biên và tăng dung tích tĩnh mạch dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh (giảm áp lực làm đầy thất). Ngoài ra, tăng cung lượng tim, hiệu suất tim và khả năng gắng sức đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với captopril. Ở một nghiên cứu rộng rãi, có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân có rối loạn phân suất tống máu thất trái (LVEF ≤ 40%) sau cơn nhồi máu cơ tim cho thấy điều trị với captopril (bắt đầu trong khoảng từ ngày thứ 3 – 16 sau cơn nhồi máu) giúp kéo dài thời gian sống và giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch. Kể đến là sự chậm phát triển của suy tim có triệu chứng và giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim so với giả dược. Ngoài ra còn giảm tái phát cơn nhồi máu và các thủ thuật tái thông mạch tim và/hoặc can thiệp phẫu thuật thêm với thuốc lợi tiểu và/hoặc digoxin hoặc tăng liều điều trị so với giả dược.

Một nghiên cứu lớn khác, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cho thấy captopril (được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau nhồi máu và trong thời gian một tháng) làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong sau 5 tuần

Phần I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH	
C.	Đơn đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn
C4.	Mẫu nhãn Trang 13/13

so với giả dược. Lợi ích của captopril đối với tổng tỷ lệ tử vong vẫn được ghi nhận ngay cả sau một năm. Không có dấu hiệu của ảnh hưởng tiêu cực liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm trong ngày đầu tiên điều trị.

Tác dụng bảo vệ tim của captopril được quan sát thấy ở bất kỳ tuổi tác hay giới tính của bệnh nhân, thời điểm điều trị nhồi máu và điều trị phối hợp với các thuốc khác trong giai đoạn sau nhồi máu (thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta và acid acetylsalicylic).

Bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường type I

Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi đa kiểm soát có đối chứng với giả dược trong bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (type I) với protein niệu, có hoặc không tăng huyết áp (sử dụng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp khác để kiểm soát huyết áp), captopril làm giảm đáng kể (51%) thời gian tăng gấp đôi nồng độ creatinine so với giả dược; tỷ lệ suy thận giai đoạn cuối (thẩm tách máu, ghép thận) hoặc tử vong cũng ít gặp đáng kể khi điều trị với captopril so với giả dược (51%). Ở bệnh nhân đái tháo đường kèm microalbumin niệu, điều trị bằng captopril làm giảm bài tiết albumin trong vòng hai năm.

Không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường mắc bệnh thận.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Captopril là một thuốc dùng đường uống có tác động trực tiếp mà không cần qua chuyển hóa. Sự hấp thu tối thiểu trung bình khoảng 75%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 60 – 90 phút. Thức ăn làm giảm sự hấp thu khoảng 30 – 40%. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 25 – 30%.

Thời gian bán thải trong huyết tương của captopril ở dạng không đổi là khoảng 2 giờ. Hơn 95% liều hấp thu được loại bỏ qua đường niệu trong vòng 24 giờ; 40 – 50% thuốc ở dạng không chuyển hóa và phần còn lại là chất chuyển hóa disulfide không có hoạt tính (captopril disulfide và captopril cysteine disulfide). Thuốc có thể tích lũy ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, vì vậy cần giảm liều và/hoặc kéo dài thời gian giãn cách giữa các liều.

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

Trong báo cáo về 12 phụ nữ dùng captopril 100 mg x 3 lần/ngày, nồng độ trung bình trong sữa mẹ khoảng 4,7 mcg/L và được phát hiện sau 3,8 giờ uống thuốc. Dựa trên dữ liệu này, liều tối đa hàng ngày mà trẻ bú mẹ có thể nhận được ít hơn 0,002% liều dùng hằng ngày của mẹ.

- HẠN DÙNG** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- BẢO QUẢN** Dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.
- TIÊU CHUẨN** TCCS.
- TRÌNH BÀY** Hộp 10 vỉ x 10 viên.



Sản phẩm của **CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO**
Thành viên tập đoàn STADA Arzneimittel AG - Đức
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Germany
Sản xuất tại **Nhà máy STADA VIỆT NAM**
189 Hoàng Văn Thụ, Phường 9, Tuy Hòa,
Phú Yên, Việt Nam



TRÌNH THỊ PHƯƠNG LAM
GIÁM ĐỐC BD&RA

Phần II	CHẤT LƯỢNG	
P	Thành phẩm	
P5	Kiểm tra thành phẩm	
P5.2	QUY TRÌNH PHÂN TÍCH	<i>Trang 5/6</i>

✓ **Tiến hành:**

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg Captopril chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng bằng pha động vừa đủ 100 ml, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch thử: Cân xác định khối lượng trung bình của 20 viên bất kỳ và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg Captopril, cho vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml pha động, siêu âm 15 phút, thêm pha động vừa đủ 50 ml, lắc trong 15 phút. Lọc qua màng lọc 0,45 µm, được dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn gốc captopril disulfide: Cân chính xác khoảng 5 mg chuẩn captopril disulfide cho vào bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng pha động vừa đủ 50 ml. Lắc đều.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 20 mg chuẩn captopril và hút chính xác 10 ml dung dịch chuẩn gốc captopril disulfide cho vào bình định mức 20 ml, hòa tan và định mức vừa đủ bằng pha động. Lắc đều.

Tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải 1 lần, dung dịch chuẩn 6 lần vào hệ thống sắc ký, ghi lại sắc ký đồ.

- Thời gian lưu tương đối của Captopril và Captopril disulfide lần lượt khoảng 0,5 và 1,0.
- Độ phân giải R giữa captopril và captopril disulfide: Không được nhỏ hơn 2,0.
- Độ lệch chuẩn tương đối giữa các lần tiêm của dung dịch chuẩn không quá 2,0%.

Tiêm dung dịch thử vào hệ thống sắc ký, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ.

✓ **Công thức tính toán:**

Hàm lượng (%) Captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) so với lượng ghi trên nhãn, tính theo khối lượng trung bình viên, trong mỗi viên được tính theo công thức:

$$\frac{S_T}{S_C} \times \frac{m_C}{D_C} \times \frac{C}{100} \times \frac{100 - \varphi}{100} \times \frac{D_T}{m_T} \times \frac{100 \times M}{25}$$

Trong đó:

- S_T, S_C : Diện tích pic của Captopril thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
- φ : Độ ẩm (%) của Captopril chuẩn
- C : Hàm lượng (%) của Captopril chuẩn, tính trên chế phẩm khan

Phần II	CHẤT LƯỢNG	
P	Thành phẩm	
P5	Kiểm tra thành phẩm	
P5.2	QUY TRÌNH PHÂN TÍCH	Trang 6/6

- m_C : Lượng cân của Captopril chuẩn (mg)
- m_T : Khối lượng mẫu thử đem định lượng (mg)
- D_T, D_C : Độ pha loãng của dung dịch Captopril thử và chuẩn
- M : Khối lượng trung bình viên (mg)
- 25 : Hàm lượng của Captopril ghi trên nhãn (mg)

CTY CP PYMEPHARCO



TRINH THỊ PHƯƠNG LAN
GIÁM ĐỐC BD&RA