

Rx
S-ENALA 5

TÊN THUỐC: Viên nén S-ENALA 5

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên nén

Thành phần hoạt chất

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Thành phần tá dược

Acid maleic, Cellactose 80, pregelatinized starch, crospovidone, zinc stearate

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén dài màu trắng, một mặt nhẵn, một mặt khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

Liều enalapril thường dùng: 10 - 40 mg/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày.

Liều hydrochlorothiazid có hiệu quả: 12,5 - 50 mg/ngày.

Tác dụng phụ của enalapril hiếm, không phụ thuộc liều. Tác dụng phụ của hydrochlorothiazid liên quan đến liều (chủ yếu là hạ kali máu) và không phụ thuộc liều (như viêm tụy). Sử dụng phối hợp enalapril và hydrochlorothiazid, tác dụng phụ là kết hợp của cả 2 thuốc nhưng theo nghiên cứu lâm sàng, enalapril làm giảm bớt tác dụng hạ kali máu của thuốc lợi tiểu. Để hạn chế tác dụng phụ không phụ thuộc liều, chỉ bắt đầu liệu pháp phối hợp khi bệnh nhân không đạt hiệu quả mong muốn với đơn trị liệu.

Tăng liều enalapril, hydrochlorothiazid hoặc cả 2 phụ thuộc đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Không nên tăng liều hydrochlorothiazid trong 2 - 3 tuần đầu điều trị. Liều hàng ngày không được vượt quá 20 mg enalapril maleat hoặc 50 mg hydrochlorothiazid.

Bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 30 mL/phút/1,73 m² (creatinin huyết thanh ≤ 3 mg/dL hoặc 265 μmol/L). Ở những bệnh nhân suy thận nặng, thuốc lợi tiểu quai thích hợp hơn so với thiazid; do đó, enalapril maleat và hydrochlorothiazid không được khuyến cáo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan tới điều trị với thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

- Bệnh nhân bị phù mạch do di truyền hay tự phát.

- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

- Hẹp van động mạch chủ và bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

- Hạ huyết áp có triệu chứng.

- Bệnh gout.

- Tăng acid uric huyết.

- Chứng vô niệu.

- Bệnh Addison (suy tuyến thượng thận).

- Chứng tăng calci huyết.

- Mẫn cảm với các thuốc chứa sulfonamid.

- Suy gan và suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).

- Phụ nữ mang thai giai đoạn 2 và giai đoạn 3 (từ tháng thứ 4 trở đi).

- Enalapril maleat và hydrochlorothiazid chống chỉ định dùng kết hợp với thuốc ức chế neprilysin (như sacubitril). Dùng enalapril maleat và hydrochlorothiazid với các chất ức chế neprilysin như sacubitril/valsartan cách nhau ít nhất 36 giờ.

- Không dùng đồng thời aiskiren với enalapril maleat và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân đái tháo đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

*** Cảnh báo**

Enalapril maleat

- Hạ huyết áp: Hạ huyết áp quá mức hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng nhưng có thể xuất hiện khi sử dụng enalapril ở những người giảm thể tích/muối nặng (điều trị với thuốc lợi tiểu, bệnh nhân thẩm tách máu). Ngất cũng được báo cáo.

Bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, kèm hoặc không kèm tổn thương thận: Tụt huyết áp quá mức đã được quan sát, có thể có liên quan đến chứng thiếu niệu và/hoặc tăng nơ huyết tiến triển, suy thận cấp và/hoặc tử vong hiếm xảy ra. Do đó, phải giám sát chặt chẽ (như chức năng thận, kali huyết) trong 2 tuần đầu điều trị và mỗi khi tăng liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Tương tự đối với bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, hạ huyết áp quá mức có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, đặt bệnh nhân nằm ngửa, truyền tinh mạch dung dịch muối sinh lý nếu cần thiết.

- Phản ứng quá mẫn.

- Phù mạch (mặt, môi, lưỡi, tứ chi, thanh môn/thanh quản): Ngưng thuốc ức chế ACE. Phù mạch giới hạn ở môi, mặt có thể không cần điều trị. Phù thanh quản có thể gây tụt vong. Phù lưỡi, thanh môn,

thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở, phải có biện pháp điều trị thích hợp (tiêm dưới da dung dịch epinephrin 1 : 1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và/hoặc đặt ống thở).

Dùng chung thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế protein dịch (mTOR) như temsirolimus, sirolimus, everolimus hoặc chất ức chế neprilysin có thể tăng nguy cơ phù mạch.

- Phù mạch đường tiêu hóa: Triệu chứng gồm đau bụng, có thể buồn nôn hoặc nôn. Có thể chẩn đoán bằng CT hoặc siêu âm bụng. Các triệu chứng được giải quyết khi ngưng thuốc ức chế ACE. Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế ACE có thể tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng một thuốc ức chế ACE.

- Giải mẫn cảm: Không dùng thuốc ức chế ACE ở bệnh nhân đang điều trị quá mẫn do kéo dài các phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

- Phản ứng phản vệ trong khi thẩm phân dùng màng polyacrylonitril hoặc phân tách lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat: Ngưng thuốc ức chế ACE.

- Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt: Mất bạch cầu hạt, suy tủy xương hiếm gặp ở bệnh nhân không biến chứng, thường gặp hơn ở bệnh nhân suy thận, đặc biệt nếu kèm bệnh collagen mạch máu. Theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu ở bệnh nhân mắc collagen mạch máu và suy thận.

- Suy gan: Hiếm gặp. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE có biểu hiện vàng da hoặc tăng men gan cần ngưng thuốc ức chế ACE và tiếp tục theo dõi y tế.

Hydrochlorothiazid

- Suy thận: Tăng urê huyết, có thể làm suy giảm thêm chức năng thận. Sử dụng thuốc thận trọng ở bệnh nhân với bệnh thận nặng.

- Suy gan: Thiazid nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị suy gan chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển vì những thay đổi nhỏ về lượng dịch và chất điện giải có thể gây hôn mê ở gan.

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

- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh có thể nặng lên.

- Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu.

- Tật cận thị cấp và tăng nhãn áp thứ phát: Triệu chứng bao gồm giảm thị lực đột ngột hoặc đau mắt, thường xuất hiện trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp không điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Ngưng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt, trị liệu y khoa hoặc phẫu thuật nhanh cần được xem xét nếu nhãn áp không được kiểm soát. Tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin có thể là yếu tố nguy cơ của tăng nhãn áp.

*** Thận trọng**

Enalapril maleat

- Thận trọng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc bị bệnh cơ tim phì đại.

- Thận trọng ở người giảm chức năng thận. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, chức năng thận có thể phụ thuộc hệ renin - angiotensin - aldosteron nên việc điều trị bằng thuốc ức chế ACE có thể gây thiếu niệu, tăng nơ huyết tiến triển, suy thận cấp và/hoặc tử vong hiếm xảy ra.

- Người bị hẹp động mạch thận: Cần phải định lượng creatinin máu trước khi bắt đầu điều trị.

- Tăng kali huyết, thường trong giai đoạn đầu điều trị. Tăng kali huyết ít gặp hơn ở bệnh nhân điều trị bằng enalapril đồng thời với hydrochlorothiazid. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali huyết: Suy thận, đái tháo đường, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali và/hoặc các chất thay thế muối có chứa kali với enalapril.

- Ho dai dẳng đã được báo cáo với tất cả các chất ức chế ACE, được giải quyết khi ngưng điều trị.

- Trong phẫu thuật lớn hoặc trong gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn cản tạo angiotensin II sau khi có giải phóng bù trừ dẫn đến hạ huyết áp kịch phát, cần được điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Hydrochlorothiazid

- Tất cả các bệnh nhân điều trị với thiazid cần được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng cảnh báo về sự mất cân bằng nước và điện giải bao gồm khô miệng, khát, mệt mỏi, lo mơ, buồn ngủ, bồn chồn, nhầm lẫn, co giật, chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

- Hạ kali huyết, đặc biệt khi lợi tiểu nhanh, bệnh nhân suy gan nặng hoặc điều trị kéo dài. Enalapril làm giảm sản xuất aldosteron, điều trị đồng thời với enalapril làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu gây ra.

- Thiếu hụt clorid: Thường nhẹ, không cần điều trị. Ở bệnh nhân mắc bệnh gan, thận, thay thế clorid có thể được yêu cầu trong điều trị kiểm soát chuyển hóa.

- Hạ huyết áp có thể xảy ra ở bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng, liệu pháp điều trị thích hợp là hạn chế nước, không dùng muối trữ trường hợp hiếm gặp khi hạ natri huyết đe dọa tính mạng. Trường hợp thiếu muối trầm trọng, điều trị thay thế được lựa chọn.

- Gout: Bệnh nặng lên.

- Bệnh nhân đái tháo đường có thể cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết vì thiazid có thể làm tăng glucose huyết.

- Tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid có thể tăng ở người bệnh sau khi cắt bỏ thần kinh giao cảm.

- Suy thận tiến triển: Giảm liều hoặc ngưng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

- Thiazid gây tăng bài tiết magesi trong nước tiểu, có thể gây ra giảm magesi huyết.

- Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci trong nước tiểu, gây tăng calci huyết. Chứng tăng calci huyết có thể là bằng chứng về tình trạng tăng năng tuyến cận giáp. Nên ngưng thiazid trước khi thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

- Tăng cholesterol và triglycerid máu. Thận trọng với người có cholesterol máu trung bình và cao.

- Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với enalapril maleat và hydrochlorothiazid trong bụng mẹ: Nếu thiếu niệu hoặc hạ huyết áp xảy ra, cần hỗ trợ huyết áp và gia tăng khả năng truyền dịch qua thận. Truyền máu hoặc thẩm tách máu có thể cần thiết. Enalapril đã qua nhau thai có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc.

- An toàn và hiệu quả ở bệnh nhi chưa được xác lập.

- Người cao tuổi: Không có sự khác biệt trong đáp ứng thuốc giữa người cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn. Thận trọng, bắt đầu với liều điều trị thấp nhất. Thuốc đảo thải chủ yếu qua thận, phản ứng có hại của thuốc có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận. Nên đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đánh giá chức năng thận.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Phụ nữ có thai: Sử dụng các loại thuốc tác động lên hệ renin - angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi, làm tăng nguy cơ mắc bệnh và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh bao gồm: Hạ huyết áp, giảm sản sơ sơ sinh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục, tụt vong. Phải ngưng enalapril maleat và hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

- Phụ nữ cho con bú: Enalapril, enalaprilat và hydrochlorothiazid đã được phát hiện trong sữa mẹ. Vì có thể có các phản ứng nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh, cần quyết định nên ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc gây hạ huyết áp, tác động lên hệ thần kinh có thể gây buồn ngủ, mất ngủ, chóng mặt, nhức đầu. Thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc và làm việc trên cao.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chất ức chế neprilysin: Dùng đồng thời với thuốc ức chế neprilysin có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Enalapril maleat

- Ức chế kép hệ renin - angiotensin (RAS): Điều trị kết hợp thuốc ức chế RAS và thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế ACE hoặc aiskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết, thay đổi chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Sử dụng kết hợp 2 thuốc ức chế RAS không tăng hiệu quả điều trị so với đơn trị liệu. Tránh sử dụng kết hợp các thuốc ức chế RAS. Theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và chất điện giải ở bệnh nhân dùng enalapril maleat và hydrochlorothiazid với các chất khác ảnh hưởng đến RAS.

Không dùng đồng thời aiskiren với enalapril maleat và hydrochlorothiazid ở bệnh nhân đái tháo đường, tránh sử dụng ở bệnh nhân suy thận (GFR < 60 mL/phút).

- Hạ huyết áp: Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người điều trị bằng thuốc lợi tiểu gắn dây có thể bị giảm huyết áp quá mức khi bắt đầu điều trị với enalapril. Tác dụng hạ huyết áp của enalapril có thể được giảm thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu hoặc tăng dùng muối trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Nếu cần phải tiếp tục dùng thuốc lợi tiểu, phải giám sát y tế ít nhất 2 giờ và cho đến khi huyết áp ổn định ít nhất thêm 1 giờ.

- Các tác nhân gây phóng thích renin: Tác dụng hạ huyết áp của enalapril được tăng cường bởi các tác nhân hạ huyết áp gây phóng thích renin (như thuốc lợi tiểu).

- Thuốc chống viêm không steroid, bao gồm các thuốc ức chế COX-2: Ở những bệnh nhân lớn tuổi, suy giảm thể tích (bao gồm cả do thuốc lợi tiểu), hoặc bị suy thận, việc dùng chung NSAIDs, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 với thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril, có thể làm suy giảm chức năng thận, suy thận cấp hồi phục hoặc không hồi phục có thể xảy ra. Theo dõi chức năng thận định kỳ ở bệnh nhân dùng liệu pháp phối hợp enalapril và NSAIDs.

- Các thuốc tim mạch khác: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta - adrenergic, methyldopa, các natriat, thuốc chẹn calci, hydralazin và prazosin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

- Thuốc làm tăng kali huyết: Enalapril làm giảm sự mất kali huyết do thuốc lợi tiểu gây ra. Sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, triamterren, hoặc amilorid), các chất bổ sung kali, hoặc muối chứa kali có thể làm tăng kali huyết thanh đáng kể. Do đó, nếu sử dụng đồng thời các thuốc này, cần theo dõi người bệnh chặt chẽ, thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

- Lithi: Dùng đồng thời enalapril và lithi có thể làm tăng nồng độ lithi huyết dẫn đến nhiễm độc lithi. Nên theo dõi mức lithi huyết thường xuyên nếu dùng đồng thời.

- Vàng: Các phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị đồng thời với vàng tiềm (natri aurothiomat) với thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril maleat và hydrochlorothiazid.

- Thuốc ức chế protein đích (mTOR) như temsirolimus, sirolimus, everolimus dùng phối hợp với enalapril có nguy cơ cao bị phù mạch. **Hydrochlorothiazid**

- Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

- Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

- Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng nguy cơ tụt huyết áp.

- Cholestyramin và colestipol resin: Có khả năng liên kết với hydrochlorothiazid, làm giảm sự hấp thụ của các thuốc này qua đường tiêu hóa.

- Corticosteroid, ACTH: Tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

- Amin tăng huyết áp (như norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với các amin tăng huyết áp nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

- Thuốc giãn cơ (như tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

- Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu do làm giảm thanh thải lithi ở thận, tăng nguy cơ nhiễm độc lithi.

- Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri nung và hạ huyết áp của thiazid ở một số bệnh nhân. Do đó, khi sử dụng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid với các thuốc chống viêm không steroid, cần theo dõi chặt chẽ để xem có đạt được hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Không có bất kỳ một phản ứng bất lợi nào đặc biệt đối với thuốc phối hợp enalapril maleat và hydrochlorothiazid. Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm: Mất ngủ (0,4 %), buồn nôn (0,4 %), chán ăn (0,3 %).

Trong các thử nghiệm có đối chứng, các tác dụng phụ thường gặp là: Chóng mặt (8,6 %), nhức đầu (5,5 %), mệt mỏi (3,9 %) và ho (3,5 %). Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua. Những tác dụng không mong muốn khác ($\geq 2\%$) bao gồm: Đau cơ, buồn nôn, suy nhược, các hiệu ứng tu thể, liệt dương, tiểu chảy. Các phản ứng phụ xảy ra ở 0,5 - 2 % bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng bao gồm:

- Toàn thân: Ngất xỉu, đau ngực, đau bụng.

- Tim mạch: Hạ huyết áp tu thể, đánh trống ngực, mạch nhanh.

- Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, khô miệng.

- Thần kinh: Mất ngủ, bồn chồn, dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt.

- Da: Ngứa, phát ban.

- Khác: Khó thở, gout, đau lưng, đau khớp, đổ mồ hôi, giảm ham muốn, ù tai, nhiễm trùng đường tiểu.

* Phù mạch: Tỷ lệ mắc cao hơn ở người da đen. Phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù mạch ở mắt, tử chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản, ngưng điều trị bằng enalapril maleat và hydrochlorothiazid ngay lập tức và có biện pháp điều trị thích hợp.

* Các tác dụng không mong muốn liên quan đến hạ huyết áp bao gồm: Hạ huyết áp (0,9 %), hạ huyết áp tu thể (1,5 %), các hiệu ứng tu thể khác (2,3 %). Ngất xỉu cũng xảy ra (1,3 %).

* Ho

* Kết quả xét nghiệm lâm sàng

- Creatinin, BUN (Blood Urea Nitrogen): Creatinin, BUN tăng, có thể phù hợp khi ngưng điều trị (xảy ra ở khoảng 0,6 % bệnh nhân), đặc biệt ở những bệnh nhân đã sử dụng enalapril trước đó và bệnh nhân hẹp động mạch thận.

- Acid uric tăng, glucose huyết tăng, magesi huyết giảm, calci huyết tăng.

- Hemoglobin, hematocrit: Giảm nhẹ (khoảng 0,3 g và 1 % thể tích), thường xảy ra ở những bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị với enalapril maleat và hydrochlorothiazid nhưng hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng, trừ khi kèm theo một nguyên nhân khác gây thiếu máu.

- Xét nghiệm chức năng gan: Hiếm gặp, tăng men gan/hoạt bilirubin huyết thanh có thể xảy ra.

Các tác dụng không mong muốn khác của từng hoạt chất được liệt kê dưới đây, theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Enalapril maleat

- Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

- Tim mạch: Ngưng tim; nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có thể là nguyên nhân của hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao; nghẽn mạch phổi và loạn nhịp tim; phù phổi; rối loạn nhịp tim; rung nhĩ; hạ huyết áp; đau thắt ngực, hiện tượng Raynaud.

- Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, suy gan, viêm gan, phân đen, chán ăn, viêm lưỡi, viêm miệng, khô miệng.

- Huyết học: Hiếm gặp, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy tủy xương, thiếu máu tan huyết, bao gồm các trường hợp tan huyết ở bệnh nhân thiếu G6PD.

- Hệ thần kinh: Trầm cảm, nhầm lẫn, mất điều hòa, bệnh thần kinh ngoại vi (đi cảm, loạn cảm), giắc mớ bất thường.

- Niệu - sinh dục: Suy thận, thiếu niệu, rối loạn chức năng thận, đau vùng sườn, bệnh phụ khoa.

- Hô hấp: Thâm nhiễm phổi, viêm phổi do tăng bạch cầu ưa eosin, co thắt phế quản, viêm phổi, viêm phế quản, sốt, đau họng và khàn tiếng, hen suyễn, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

- Da: Viêm da tróc vảy, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, bệnh zona, hồng ban đa dạng, mề dầy, bệnh Pemphigus, rụng tóc, đỏ bừng mặt, nhạy cảm ánh sáng.

- Giác quan: Mờ mắt, thay đổi vị giác, mất khứu giác, viêm màng kết, khô mắt, chảy nước mắt.

- Khác: ANA (kháng thể kháng nhân) dương tính, tăng tốc độ lắng máu, đau khớp/viêm khớp, đau cơ/viêm cơ, sốt, viêm thanh dịch, viêm mạch máu, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, nhạy cảm ánh sáng, phát ban và các phản ứng trên da khác.

Hydrochlorothiazid

- Toàn thân: Mệt mỏi.

- Tiêu hóa: Viêm tụy, vàng da (vàng da ứ mật), viêm tuyến nước bọt, co thắt ruột, kích ứng da đáy, chán ăn.

- Huyết học: Thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

- Phản ứng quá mẫn: Ban xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, mày dầy, viêm mạch hoại tử, sốt, suy hô hấp bao gồm viêm phổi và phù phổi, phản ứng phản vệ.

- Cơ xương khớp: Co thắt cơ.

- Hệ thần kinh: Bồn chồn.

- Thận: Suy thận, rối loạn chức năng thận, viêm thận mô kẽ.

- Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), rụng tóc.

- Mắt: Mờ mắt thoáng qua, chứng thị giác vàng (xanthopsia).

Thông báo cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin về quá liều enalapril maleat và hydrochlorothiazid.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần ngưng dùng liều pháp enalapril maleat và hydrochlorothiazid, theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp để xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, bù nước và điện giải.

* **Enalapril maleat**

Enalapril liều > 1.000 mg/kg và ≥ 1.775 mg/kg có thể gây tử vong ở chuột. Biểu hiện thường gặp của quá liều là hạ huyết áp.

Enalaprilat có thể được loại bỏ bằng phương pháp thẩm tách máu, ở trẻ sơ sinh bằng thẩm phân phúc mạc.

* **Hydrochlorothiazid**

Không có trường hợp tử vong sau khi tiêm liều 10 g/kg cho chuột.

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất là do mất chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clorid huyết, hạ natri huyết) và mất nước do tiểu quá mức. Nếu dùng cùng digitalis, hạ kali máu có thể làm tăng nhịp tim.

ĐƯỢC LỰU DÙNG

Nhóm điều trị: Enalapril và thuốc lợi tiểu

Mã ATC: C09BA02

Enalapril maleat

Enalapril là thuốc ức chế men chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống.

Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp, và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron.

Enalapril ngăn cản angiotensin I chuyển thành angiotensin II (chất gây co mạch mạnh) nhờ ức chế men chuyển angiotensin (ACE). Enalapril cũng làm giảm aldosteron huyết thanh dẫn đến giảm giữ natri, làm tăng hệ gian mạch kallikrein - kinin và có thể làm thay đổi chuyển hóa chất prostanoic và ức chế hệ thần kinh giao cảm.

Vi enzym chuyển đổi angiotensin giữ một vai trò quan trọng phân hủy kinin, nên enalapril cũng ức chế phân hủy bradykinin. Vì bradykinin cũng là chất gây giãn mạch mạnh, hai tác dụng này của enalapril có thể giải thích tại sao không có mối liên quan tỷ lệ thuận giữa nồng độ renin và đáp ứng lâm sàng với điều trị enalapril.

Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, lưu lượng tâm thu hoặc lưu lượng tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15 % ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tu thể đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu.

Ở người suy tim sung huyết, enalapril, thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bị, kích thích tim, áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, cung lượng tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril giảm hậu gánh bị tăng cao. Phi đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là 1 chất kích thích tăng trưởng cơ tim mạnh.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nitơ urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận tu trước hoặc ở người tăng huyết áp do mạch thận. Ngoài ra, chức năng thận có thể xấu đi rõ rệt trong khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE ở người có thận tuổi mụ kèm từ trước.

Ở người đái tháo đường, enalapril đã chứng tỏ làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng đã chứng tỏ làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng, đặc biệt là kali và magesi, còn calci thì giảm.

Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat, nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90 % ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion natri. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ.

Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

ĐƯỢC ĐỒNG HỌC

Enalapril maleat

Sau khi uống, khoảng 60 % liều enalapril được hấp thu từ đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 11 giờ. Tác dụng huyết động học kéo dài khoảng 24 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Sau khi hấp thu, enalapril được thủy phân nhiều ở gan thành enalaprilat. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh xuất hiện trong vòng 3 đến 4 giờ.

Uống một liều enalapril thường làm hạ huyết áp rõ khoảng 1 giờ sau khi uống, hạ tối đa trong 4 - 6 giờ và thường kéo dài trong vòng 12 - 24 giờ. Huyết áp có thể giảm từ từ và phải điều trị vài tuần mới đạt được tác dụng đầy đủ.

Tác dụng huyết động của enalapril bắt đầu chậm hơn và kéo dài hơn so với captopril. Ở người suy tim sung huyết, tác dụng huyết động của enalapril rõ trong vòng 2 - 4 giờ và có thể kéo dài 24 giờ sau khi uống một liều.

Khoảng 50 - 60 % enalapril liên kết với protein huyết tương.

Khoảng 60 % liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75 % liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều.

Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 - 25 mg/ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. Các thuốc dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhận mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

ĐÁU HIEU LUY Y VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

- Không dùng thuốc quá hạn ghi trên hộp, hoặc khi có nghi ngờ về chất lượng thuốc.

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Muốn biết thêm thông tin về thuốc, xin hãy hỏi ý kiến của Bác sĩ hoặc Dược sĩ.

QUY CÁCH ĐỒNG GÓI: Thuốc ép trong vỉ Alu/Alu, vì 10 viên nén, hộp 5 vỉ, 10 vỉ, có kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 07/04/2022

Cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA

253 Dững Sĩ Thanh Khê, Quận Thanh Khê, TP. Đà Nẵng, Việt Nam

Tel: 0236.3760130 Fax: 0236.3760127 Email: info@danapha.com

Điện thoại tư vấn: 0236.3760131

Và phân phối trên toàn quốc