



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ADUZOTIL 10/25

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất:

Enalapril maleat 10 mg

Hydrochlorothiazid 25 mg

Thành phần tá dược:

Natri bicarbonat, lactose monohydrat, tinh bột ngô, Lycatab PGS, sắt oxyd đỏ, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén.

Mô tả: Viên nén màu đỏ, hình bầu dục, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp.

Không nên khởi đầu điều trị bằng dạng phối hợp cố định liều này.

Khi sử dụng thuốc này, cần cân nhắc thực tế là một thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) khác, captopril, đã gây mất bạch cầu hạt, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh mạch máu collagen, và dữ liệu hiện có không đủ để chứng minh enalapril không có tác dụng tương tự.

Khi cân nhắc sử dụng thuốc này, cần lưu ý rằng bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế ACE đã được báo cáo có tỷ lệ phù mạch cao hơn bệnh nhân không da đen.

CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG:

Enalapril và hydrochlorothiazid điều trị tăng huyết áp hiệu quả. Liều thường dùng của enalapril là 10 mg đến 40 mg mỗi ngày, dùng một lần hoặc chia hai lần; hydrochlorothiazid có hiệu quả với liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày. Các tác dụng phụ của enalapril nói chung là hiếm gặp và dường như không phụ thuộc vào liều. Các tác dụng phụ của hydrochlorothiazid gồm tác dụng phụ thuộc vào liều (chủ yếu là hạ kali huyết) và tác dụng không phụ thuộc vào liều (như viêm tụy), các tác dụng phụ thuộc vào liều phổ biến hơn nhiều so với tác dụng không phụ thuộc vào liều. Điều trị với dạng phối hợp enalapril và hydrochlorothiazid sẽ liên quan đến cả hai tác dụng phụ không phụ thuộc vào liều, nhưng việc bổ sung enalapril trong các thử nghiệm lâm sàng đã làm giảm tình trạng hạ kali huyết thường thấy khi dùng thuốc lợi tiểu. Để giảm thiểu tác dụng phụ không phụ thuộc vào liều, thường chỉ bắt đầu liệu pháp phối hợp sau khi bệnh nhân không đạt được hiệu quả mong muốn với đơn trị liệu.

Hiệu chỉnh liều theo hiệu quả lâm sàng: Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu enalapril hoặc hydrochlorothiazid có thể dùng Aduzotil 10/25. Sự gia thêm enalapril, hydrochlorothiazid hoặc cả hai tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Nhìn chung không nên tăng liều hydrochlorothiazid trong vòng 2-3 tuần. Nói chung, bệnh nhân không cần dùng liều quá 20 mg enalapril hoặc 50 mg hydrochlorothiazid. Liều hàng ngày không được vượt quá 2 viên Aduzotil 10/25.

Liệu pháp thay thế: Dạng phối hợp này có thể thay thế cho các thành phần đã chuẩn liều.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 mL/phút/1,73m² (creatinin huyết thanh nhỏ hơn hoặc bằng 3 mg/dL).

hoặc 265 $\mu\text{mol/L}$). Ở bệnh nhân suy thận nặng hơn, thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn thiazid, do đó enalapril maleat và hydrochlorothiazid không được khuyến cáo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc và bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trước đó, và ở bệnh nhân bị phù mạch do dị truyền hoặc vô căn.
- Do có thành phần hydrochlorothiazid, chống chỉ định cho bệnh nhân vô niệu hoặc quá mẫn với các thuốc có nguồn gốc sulfonamid khác.
- Chống chỉ định kết hợp với thuốc ức chế neprilysin (như sacubitril). Không dùng thuốc trong vòng 36 giờ dùng sacubitril/valsartan (thuốc ức chế neprilysin).
- Không dùng thuốc đồng thời với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Cảnh báo

Cảnh báo chung

Enalapril maleat

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp quá mức hiếm khi gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng nhưng có thể xảy ra khi sử dụng enalapril cho người suy giảm muối/thể tích nghiêm trọng như người được điều trị mạnh bằng thuốc lợi tiểu hoặc bệnh nhân đang lọc máu.

Ngất đã được báo cáo ở 1,3% bệnh nhân dùng thuốc. Ở bệnh nhân dùng enalapril một mình, tỷ lệ ngất là 0,5%. Tỷ lệ ngất tổng thể có thể giảm bằng cách chuẩn liều thích hợp các thành phần riêng lẻ.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, kèm hoặc không kèm suy thận, đã thấy hạ huyết áp quá mức, và có thể liên quan đến thiếu niệu và/ hoặc tăng urê huyết tiến triển, hiếm khi bị suy thận cấp và/ hoặc tử vong. Do khả năng hạ huyết áp ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế rất chặt chẽ. Nên theo dõi chặt chẽ trong hai tuần đầu điều trị và bất cứ khi nào tăng liều enalapril và/ hoặc thuốc lợi tiểu. Có thể cân nhắc tương tự cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, trong đó hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý nếu cần. Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định với các liều tiếp theo, thường có thể dùng mà không gặp khó khăn một khi huyết áp đã tăng lên sau khi bù thể tích.

Phản vệ và các phản ứng liên quan

Có lẽ do thuốc ức chế men chuyển angiotensin ảnh hưởng đến chuyển hóa của eicosanoid và polypeptid, bao gồm bradykinin nội sinh, bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE (gồm Aduzotil 10/25) có thể gặp nhiều phản ứng bất lợi, một số có thể nghiêm trọng.

Phù mạch ở đầu và cổ

Phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm enalapril maleat. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng ngay Aduzotil 10/25, điều trị và theo dõi thích hợp cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng được giải quyết hoàn toàn. Trường hợp sung chỉ giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin rất hữu ích trong việc

làm giảm các triệu chứng. Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. *Khi nuốt, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, liệu pháp thích hợp như dùng dịch epinephrin tiêm dưới da 1: 1000 (0,3 mL đến 0,5 mL), và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo đường thở thông thoáng cần được thực hiện ngay.*

Bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế mTOR (đích của rapamycin ở động vật có vú) (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc thuốc ức chế neprilysin có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Phù mạch ruột

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

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

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Hai bệnh nhân điều trị giải mẫn cảm nọc độc côn trùng cánh màng trong khi dùng thuốc ức chế ACE đã gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Những bệnh nhân tương tự đã tránh được các phản ứng này khi tạm ngừng thuốc ức chế ACE, nhưng đã xuất hiện trở lại khi vô tình dùng lại.

Phản ứng phản vệ khi tiếp xúc với màng

Các phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở bệnh nhân thẩm tách bằng màng lọc thông lượng cao và điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE. Các phản ứng phản vệ cũng đã được báo cáo ở bệnh nhân trích rút lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat.

Giảm bạch cầu trung tính / mất bạch cầu hạt

Một thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, captopril, đã được chứng minh là gây mất bạch cầu hạt và suy tủy xương, hiếm gặp ở bệnh nhân không có biến chứng nhưng thường gặp hơn ở bệnh nhân suy thận, đặc biệt nếu họ cũng bị bệnh mạch máu collagen. Dữ liệu hiện có từ các thử nghiệm lâm sàng của enalapril không đủ để chứng minh enalapril không gây mất bạch cầu hạt với tỷ lệ tương tự. Kinh nghiệm lưu hành cho thấy các trường hợp giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt, trong đó không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả với enalapril. Cần xem xét theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu ở bệnh nhân bệnh mạch máu collagen và bệnh thận.

Suy gan

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

Hydrochlorothiazid

Các thiazid nên được sử dụng thận trọng đối với bệnh thận nặng. Ở bệnh nhân thận, thiazid có thể gây tăng urê huyết. Tác dụng cộng dồn của thuốc có thể phát triển ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Thận trọng khi dùng thiazid cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

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

Khả năng xảy ra đợt cấp hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo.

Nói chung không nên dùng lithi cùng với thiazid.

Cận thị cấp tính và tăng nhãn áp đóng góc thứ phát

Hydrochlorothiazid, một sulfonamid, có thể gây phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng gồm khởi phát giảm thị lực cấp hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngừng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Cần nhắc điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật kịp thời nếu nhãn áp không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ phát triển tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicilin.

Cảnh báo với tá dược lactose

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thận trọng

Thận trọng chung

Enalapril maleat

Hẹp động mạch chủ/ bệnh cơ tim phì đại

Như với tất cả các thuốc giãn mạch, nên dùng enalapril thận trọng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ra của thất trái.

Suy giảm chức năng thận

Do tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, có thể dự đoán những thay đổi trong chức năng thận ở người nhạy cảm. Bệnh nhân suy tim sung huyết nặng mà chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm enalapril, có thể liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng urê huyết tiến triển và hiếm khi bị suy thận cấp và/hoặc tử vong.

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, đã thấy tăng nitơ urê máu và creatinin huyết thanh ở 20% bệnh nhân. Sự gia tăng này hầu như luôn hồi phục khi ngừng enalapril và/hoặc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này, nên theo dõi chức năng thận trong vài tuần đầu điều trị.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim không có bệnh mạch thận từ trước đã phát triển tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân suy thận từ trước. Có thể phải giảm liều enalapril và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu.

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

Tăng kali huyết

Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị với một mình enalapril, đã thấy tăng kali huyết thanh (trên 5,7 mEq/L) ở khoảng 1% bệnh nhân tăng huyết áp. Hầu hết các trường hợp đều được giải quyết dù tiếp tục điều trị, mặc dù tăng kali huyết là nguyên nhân ngừng điều trị ở 0,28%

bệnh nhân tăng huyết áp. Tăng kali huyết ít gặp hơn (khoảng 0,1%) ở bệnh nhân điều trị bằng enalapril cộng với hydrochlorothiazid. Các yếu tố nguy cơ phát triển tăng kali huyết gồm suy thận, đái tháo đường và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali với enalapril, nếu có nên sử dụng thận trọng.

Ho

Có lẽ do ức chế sự giải phóng bradykinin nội sinh, ho dai dẳng không có đờm đã được báo cáo với tất cả các thuốc ức chế ACE và luôn hết sau khi ngừng điều trị. Nên xem xét ho do thuốc ức chế ACE trong chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật / gây mê

Bệnh nhân trải qua cuộc phẫu thuật lớn hoặc gây mê bằng thuốc gây hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn cản hình thành angiotensin II, thứ phát sau giải phóng renin bù trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được coi là do cơ chế này, có thể xử trí bằng cách bù thể tích.

Hydrochlorothiazid

Xác định điện giải huyết thanh định kỳ để phát hiện mất cân bằng điện giải nên thực hiện trong những khoảng thời gian thích hợp. Tất cả bệnh nhân đang điều trị bằng thiazid nên được theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của mất cân bằng nước hoặc điện giải: hạ natri huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết và hạ kali huyết. Xác định điện giải trong huyết thanh và nước tiểu đặc biệt quan trọng khi bệnh nhân bị nôn quá nhiều hoặc đang truyền dịch. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng cảnh báo mất cân bằng nước và điện giải, bất kể nguyên nhân nào, bao gồm khô miệng, khát, yếu sức, hôn mê, buồn ngủ, bồn chồn, lú lẫn, co giật, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ bắp, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Hạ kali huyết có thể phát triển, đặc biệt khi bài niệu nhanh, bị xơ gan nặng, hoặc sau khi điều trị kéo dài. Cản trở việc cung cấp đủ chất điện giải qua đường uống cũng sẽ góp phần gây hạ kali huyết. Hạ kali huyết có thể gây rối loạn nhịp tim và cũng có thể làm nhạy cảm hoặc tăng phản ứng của tim đối với tác dụng độc hại của digitalis (như tăng kích thích tâm thất). Vì enalapril làm giảm sản xuất aldosteron, điều trị đồng thời với enalapril làm giảm mất kali do thuốc lợi tiểu.

Mặc dù bất kỳ sự thiếu hụt clorid nào nói chung là nhẹ và thường không cần điều trị đặc hiệu trừ những trường hợp đặc biệt (như bệnh gan hoặc bệnh thận), có thể cần thay thế clorid trong điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Hạ natri máu hòa loãng có thể xảy ra ở bệnh nhân phù nề khi thời tiết nóng, liệu pháp thích hợp là hạn chế nước thay vì dùng muối, trừ một số trường hợp hiếm khi hạ natri máu đe dọa tính mạng. Trong trường hợp cạn kiệt muối thực sự, lựa chọn liệu pháp thay thế thích hợp.

Tăng acid uric huyết có thể xảy ra hoặc dẫn đến bệnh gout ở một số bệnh nhân điều trị bằng thiazid.

Ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể phải điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc uống hạ đường huyết. Tăng đường huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Do đó, bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện khi điều trị bằng thiazid.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể tăng ở bệnh nhân sau phẫu thuật cắt giao cảm.

Nếu suy thận tiến triển trở nên rõ ràng, hãy cân nhắc ngừng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Thiazid đã được chứng minh là làm tăng bài tiết magesi qua nước tiểu, điều này có thể dẫn đến hạ magesi huyết.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu. Thiazid có thể gây tăng nhẹ và không

liên tục calci huyết thanh trong trường hợp không có rối loạn chuyển hóa calci đã biết. Tăng calci huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngừng thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazid.

Thông tin cho bệnh nhân

Phù mạch

Phù mạch, bao gồm cả phù thanh quản, có thể xảy ra bất cứ lúc nào khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm enalapril. Bệnh nhân nên được khuyến cáo và báo cáo ngay bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của phù mạch (sưng mắt, tứ chi, mắt, môi, lưỡi, khó nuốt hoặc thở) và không dùng thêm thuốc cho đến khi đã tham khảo ý kiến của bác sĩ kê đơn.

Hạ huyết áp

Bệnh nhân nên được khuyến cáo thông báo về tình trạng choáng váng, đặc biệt trong vài ngày đầu điều trị. Nếu thực sự xảy ra ngất, bệnh nhân nên được thông báo ngừng thuốc cho đến khi tham khảo ý kiến bác sĩ kê đơn.

Tất cả các bệnh nhân nên được cảnh báo rằng mồ hôi ra nhiều và mất nước có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức do giảm thể tích. Các nguyên nhân khác gây giảm thể tích như nôn mửa hoặc tiêu chảy cũng có thể dẫn đến hạ huyết áp, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc.

Tăng kali huyết

Bệnh nhân nên được thông báo không sử dụng các chất thay thế muối có chứa kali mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Giảm bạch cầu trung tính

Bệnh nhân phải thông báo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (như đau họng, sốt) có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu trung tính.

Thai kỳ

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được thông báo về hậu quả của việc tiếp xúc với Aduzotil 10/25 trong thai kỳ. Trao đổi về các lựa chọn điều trị với phụ nữ dự định mang thai. Cần yêu cầu bệnh nhân thông báo tình trạng thai nghén cho bác sĩ càng sớm càng tốt.

LƯU Ý: Cũng như nhiều loại thuốc khác, những lời khuyên nhất định đối với bệnh nhân điều trị bằng Aduzotil 10/25 được cho phép. Thông tin này nhằm hỗ trợ việc sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả, chứ không phải tiết lộ về tất cả các tác dụng phụ có khả năng hoặc dự kiến xảy ra.

Ung thư da không u sắc tố

Hướng dẫn bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid bảo vệ da khỏi ánh nắng mặt trời và tầm soát ung thư da thường xuyên.

Dùng thuốc cho trẻ em

Trẻ sơ sinh có tiền sử tiếp xúc với Aduzotil 10/25 trong tử cung:

Nếu xảy ra thiếu niệu hoặc hạ huyết áp, hãy chú ý hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Có thể cần thay máu hoặc lọc máu để đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và/hoặc xử trí rối loạn chức năng thận. Enalapril, qua được nhau thai, được loại bỏ khỏi tuần hoàn của trẻ sơ sinh bằng thẩm phân phúc mạc với một số lợi ích lâm sàng, và về mặt lý thuyết có thể loại bỏ bằng cách truyền máu mặc dù không có kinh nghiệm về quy trình này.

Tính an toàn và hiệu quả trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

Dùng thuốc cho người cao tuổi

Số lượng người từ 65 tuổi trở lên trong các nghiên cứu lâm sàng không đủ để xác định liệu họ có đáp ứng khác so với người trẻ tuổi hơn không. Các kinh nghiệm lâm sàng đã báo cáo khác không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nói chung, nên thận trọng khi chọn liều cho người cao tuổi, thường bắt đầu ở cuối khoảng liều thấp, phản ánh tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn và các bệnh hoặc các thuốc khác dùng đồng thời.

Thuốc này được biết là bài tiết đáng kể qua thận, và nguy cơ phản ứng độc với thuốc này có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, nên thận trọng trong việc lựa chọn liều. Đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp luôn phải bao gồm đánh giá chức năng thận.

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

Phụ nữ có thai

Độc tính cho thai

Enalapril maleat

Sử dụng các thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi, tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong của thai nhi và trẻ sơ sinh. Do thiếu ối có thể liên quan đến giảm sản phổi và biến dạng xương. Các tác dụng bất lợi tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh gồm giảm sản hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, ngừng Aduzotil 10/25 càng sớm càng tốt. Các tác dụng bất lợi này thường liên quan đến sử dụng các loại thuốc này trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học xem xét các bất thường thai nhi sau khi sử dụng thuốc hạ huyết áp trong ba tháng đầu, không phân biệt được thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin với các thuốc hạ huyết áp khác. Xử trí đúng cách tăng huyết áp ở mẹ trong thai kỳ là quan trọng để đạt kết quả tối ưu cho cả mẹ và thai nhi.

Trường hợp đặc biệt không có liệu pháp thay thế thích hợp cho việc điều trị bằng các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin, phải thông báo cho người mẹ biết những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Siêu âm để đánh giá môi trường trong màng ối. Nếu thấy thiếu ối, hãy ngừng Aduzotil 10/25, trừ khi cần cứu sống người mẹ. Có thể xét nghiệm thai dựa trên tuần của thai kỳ. Tuy nhiên bệnh nhân và bác sĩ nên lưu ý rằng, thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi bị tổn thương không thể phục hồi. Theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh có tiền sử tiếp xúc với Aduzotil 10/25 trong tử cung về hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali huyết.

Không thấy tác dụng gây quái thai của enalapril trong các nghiên cứu trên chuột và thỏ mang thai. Tính theo diện tích bề mặt cơ thể, liều sử dụng tương ứng là 57 lần và 12 lần MRHDD (liều khuyến cáo tối đa hàng ngày ở người).

Enalapril - Hydrochlorothiazid

Không có khả năng gây quái thai ở chuột dùng đến 30 mg/kg/ngày hoặc ở chuột dùng đến 90 mg/kg/ngày enalapril kết hợp với 10 mg/kg/ngày hydrochlorothiazid. Các liều enalapril này gấp 4,3 và 26 lần (tương ứng ở chuột nhắt và chuột cống) liều khuyến cáo tối đa hàng ngày ở người (MRHDD) tính theo diện tích bề mặt cơ thể (mg/m^2); liều hydrochlorothiazid là 0,8 lần (ở chuột nhắt) và 1,6 lần (ở chuột cống) MRHDD. Với những liều này, nhiễm độc thai biểu hiện bằng sự giảm cân nặng trung bình thai nhi xảy ra ở cả hai loài. Không có nhiễm độc thai ở liều thấp hơn; 30/10 mg/kg/ngày enalapril-hydrochlorothiazid ở chuột cống và 10/10 mg/kg/ngày enalapril-hydrochlorothiazid ở chuột nhắt.

Khi sử dụng trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, thuốc ức chế ACE có thể gây tổn thương và thậm chí tử vong cho thai nhi đang phát triển. Khi phát hiện có thai, nên ngừng Aduzotil 10/25 càng sớm càng tốt.

Hydrochlorothiazid

Các nghiên cứu trong đó dùng hydrochlorothiazid đường uống cho chuột nhắt và chuột cống mang thai trong giai đoạn hình thành các cơ quan chính với liều tương ứng đến 3000 và 1000 mg/kg/ngày, không thấy bằng chứng về tác hại đối với thai nhi. Những liều này cao hơn 150 lần MRHDD tính theo diện tích bề mặt cơ thể. Các thiazid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Có nguy cơ vàng da, giảm tiểu cầu ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh, và có khả năng gặp các phản ứng bất lợi khác như ở người lớn.

Phụ nữ cho con bú

Enalapril, enalaprilat và hydrochlorothiazid đã được phát hiện trong sữa mẹ. Do khả năng xảy ra phản ứng nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ dùng một trong các thuốc trên, nên quyết định ngừng cho con bú hay ngừng Aduzotil 10/25, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC: Hiện vẫn chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Thuốc ức chế neprilysin

Bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc ức chế neprilysin có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Enalapril maleat

Phong bế kép hệ Renin-Angiotensin (RAS)

Phong bế kép RAS với thuốc chặn thụ thể angiotensin, thuốc ức chế ACE hoặc aliskiren có liên quan đến tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và thay đổi chức năng thận (gồm suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Hầu hết bệnh nhân dùng phối hợp hai thuốc ức chế RAS không thu được thêm lợi ích nào so với đơn trị liệu. Nói chung, tránh sử dụng kết hợp các thuốc ức chế RAS. Theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và điện giải ở bệnh nhân điều trị bằng Aduzotil 10/25 và các thuốc khác ảnh hưởng đến RAS.

Không dùng đồng thời aliskiren với Aduzotil 10/25 ở bệnh nhân đái tháo đường. Tránh sử dụng aliskiren với Aduzotil 10/25 ở bệnh nhân suy thận (GFR <60 mL/phút).

Hạ huyết áp - Bệnh nhân đang điều trị lợi tiểu

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là bệnh nhân mới điều trị lợi tiểu, đôi khi có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Có thể giảm thiểu khả năng hạ huyết áp với enalapril bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối ăn trước khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Nếu cần tiếp tục lợi tiểu, hãy giám sát y tế ít nhất hai giờ và cho đến khi huyết áp ổn định thêm ít nhất một giờ.

Các thuốc gây giải phóng renin

Tác dụng hạ huyết áp của enalapril được tăng cường bởi các thuốc hạ huyết áp gây giải phóng renin (như thuốc lợi tiểu).

Thuốc chống viêm không steroid bao gồm thuốc ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (thuốc ức chế COX-2)

Bệnh nhân cao tuổi suy giảm thể tích (bao gồm cả bệnh nhân đang điều trị lợi tiểu), hoặc chức năng thận bị tổn thương, dùng NSAID, bao gồm cả các thuốc ức chế chọn lọc COX-2,

cùng với các thuốc ức chế ACE, gồm enalapril, có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận gồm suy thận cấp. Các tác dụng này thường có thể hồi phục. Theo dõi chức năng thận định kỳ ở bệnh nhân điều trị bằng enalapril và NSAID.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, indomethacin hoặc sulindac được dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng enalapril maleat. Trong nghiên cứu này, không có bằng chứng giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril maleat. Tuy nhiên, các báo cáo cho thấy NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE.

Các thuốc tim mạch khác

Enalapril được sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn beta adrenergic, methyldopa, các nitrat, các thuốc chẹn calci, hydralazin và prazosin mà không có bằng chứng về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Thuốc làm tăng kali huyết thanh

Enalapril làm giảm mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, triamteren hoặc amilorid), các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Do đó, nếu chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc này do hạ kali huyết đã được chứng minh, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithi

Nhiễm độc lithi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng lithi đồng thời với các thuốc gây thải trừ natri, kể cả thuốc ức chế ACE. Một số trường hợp nhiễm độc lithi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời enalapril và lithi và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng cả hai thuốc. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ lithi huyết thanh nếu dùng enalapril đồng thời với lithi.

Vàng

Các phản ứng nitritoid (triệu chứng gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc tiêm vàng (natri aurothiomalat) đồng thời với thuốc ức chế ACE bao gồm Aduzotil 10/25.

Thuốc ức chế mTOR

Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Hydroclorothiazid

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

Rượu, barbiturat hoặc thuốc gây nghiện: Có khả năng hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Thuốc hạ huyết áp khác: Hiệu ứng cộng hợp hoặc tăng cường.

Cholestyramin và nhựa colestipol: Hấp thu hydroclorothiazid giảm khi có nhựa trao đổi anion. Sử dụng cholestyramin hoặc nhựa colestipol gần hydroclorothiazid đơn liều, hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa giảm lần lượt là 85%, 43%.

Corticosteroid, ACTH (hormon kích thích vỏ thượng thận): Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là hạ kali huyết.

Các amin tăng huyết áp (như norepinephrin): Có khả năng giảm đáp ứng với các amin tăng huyết áp nhưng không đủ để loại trừ việc sử dụng.

Thuốc giãn cơ xương không khử cực (như tubocurarin): Có khả năng tăng đáp ứng với thuốc

giãn cơ.

Nói chung không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và nguy cơ nhiễm độc lithi cao. Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng các chế phẩm lithi trước khi dùng cùng với Aduzotil 10/25.

Thuốc chống viêm không steroid

Ở một số bệnh nhân, sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, bài niệu natri và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu giữ kali và thiazid. Do đó, khi sử dụng đồng thời Aduzotil 10/25 và thuốc chống viêm không steroid, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để xác định tác dụng mong muốn của thuốc lợi tiểu có đạt được hay không.

Gây ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản

Enalapril kết hợp với hydrochlorothiazid không gây đột biến trong thử nghiệm Ames có hoặc không có hoạt hóa chuyển hóa. Enalapril-hydrochlorothiazid không tạo ra sợi đơn DNA đứt gãy trong thử nghiệm rửa giải kiểm tra *in vitro* ở tế bào gan chuột hoặc sai lệch nhiễm sắc thể trong xét nghiệm tủy xương chuột *in vivo*.

Enalapril maleat

Không có bằng chứng về tác dụng tạo khối u khi dùng enalapril trong 106 tuần cho chuột cống đực và cái với liều lên đến 90 mg/kg/ngày hoặc trong 94 tuần cho chuột nhắt đực và cái với liều tương ứng lên đến 90 và 180 mg/kg/ngày. Những liều này gấp 26 lần (ở chuột cống và chuột nhắt cái) và 13 lần (ở chuột nhắt đực) liều khuyến cáo tối đa hàng ngày ở người (MRHDD) tính theo diện tích bề mặt cơ thể.

Cả enalapril maleat và diacid có hoạt tính đều không gây đột biến trong thử nghiệm Ames có hoặc không có hoạt hóa chuyển hóa. Enalapril cũng âm tính trong các nghiên cứu độc tính di truyền sau: Thử nghiệm rec, thử nghiệm đột biến ngược với E. coli, trao đổi chromatid chị em với tế bào động vật có vú được nuôi cấy, và thử nghiệm vi nhân với chuột, cũng như trong nghiên cứu sinh tế bào *in vivo* sử dụng tủy xương chuột.

Không có ảnh hưởng bất lợi nào đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái dùng enalapril đến 90 mg/kg/ngày (gấp 26 lần MRHDD tính theo diện tích bề mặt cơ thể).

Hydrochlorothiazid

Nghiên cứu trên chuột nhắt và chuột cống trong hai năm dưới sự bảo trợ của Chương trình Độc chất học Quốc gia (NTP) không thấy bằng chứng về khả năng gây ung thư của hydrochlorothiazid ở chuột nhắt cái dùng liều đến khoảng 600 mg/kg/ngày (gấp 53 lần MRHDD tính theo diện tích bề mặt cơ thể) hoặc ở chuột cống đực và cái với liều đến khoảng 100 mg/kg/ngày (gấp 18 lần MRHDD tính theo diện tích bề mặt cơ thể). Tuy nhiên, NTP đã tìm thấy bằng chứng khả nghi về khả năng gây ung thư gan ở chuột nhắt đực.

Hydrochlorothiazid không gây độc gen *in vitro* trong thử nghiệm Ames với các chủng *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, và TA 1538 và trong thử nghiệm buồng trứng chuột túi Trung Quốc (CHO) để tìm sai lệch nhiễm sắc thể hoặc thử nghiệm *in vivo* dùng nhiễm sắc thể tế bào mầm chuột, nhiễm sắc thể tủy xương chuột túi Trung Quốc và gen tính trạng gây chết liên kết giới tính Drosophila. Kết quả xét nghiệm dương tính chỉ thu được trong xét nghiệm trao đổi chromatid chị em CHO (đột biến nhiễm sắc thể) và trong xét nghiệm tế bào u lympho chuột (gây đột biến), sử dụng hydrochlorothiazid nồng độ từ 43 đến 1300 mcg/mL, và trong xét nghiệm không phân chia *Aspergillus nidulans*

ở nồng độ không xác định.

Hydrochlorothiazid không có ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản của chuột nhắt và chuột cống ở cả hai giới trong các nghiên cứu, trong đó các loài này tiếp xúc qua chế độ ăn với liều tương ứng lên đến 100 và 4 mg / kg, trước khi giao phối và trong suốt thời kỳ mang thai. Ở chuột nhắt và chuột cống, liều này tương ứng gấp 9 lần và 0,7 lần MRHDD tính theo diện tích bề mặt cơ thể, từ

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Thuốc đã được đánh giá về độ an toàn trên hơn 1500 bệnh nhân, bao gồm hơn 300 bệnh nhân điều trị từ một năm trở lên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không thấy bất kỳ tác dụng phụ đặc biệt nào đối với dạng phối hợp này. Các tác dụng bất lợi chỉ giới hạn ở những tác dụng đã được báo cáo trước đây với enalapril hoặc hydrochlorothiazid.

Các tác dụng bất lợi thường gặp nhất trên lâm sàng trong các thử nghiệm có đối chứng là: chóng mặt (8,6%), nhức đầu (5,5%), mệt mỏi (3,9%) và ho (3,5%). Nói chung, các tác dụng bất lợi là nhẹ và thoáng qua. Các tác dụng bất lợi xảy ra ở trên 2% bệnh nhân điều trị bằng thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được trình bày dưới đây.

	% bệnh nhân trong các nghiên cứu có đối chứng	
	Aduzotil 10/25 (n=1580) Tỷ lệ (ngừng thuốc)	Placebo (n=230) Tỷ lệ
Chóng mặt	8,6 (0,7)	4,3
Nhức đầu	5,5 (0,4)	9,1
Mệt mỏi	3,9 (0,8)	2,6
Ho	3,5 (0,4)	0,9
Chuột rút	2,7 (0,2)	0,9
Buồn nôn	2,5 (0,4)	1,7
Suy nhược	2,4 (0,3)	0,9
Tác dụng thể đứng	2,3 (<0,1)	0,0
Bất lực	2,2 (0,5)	0,5
Tiêu chảy	2,1 (<0,1)	1,7

Các tác dụng bất lợi xảy ra ở 0,5% đến 2,0% bệnh nhân trong các thử nghiệm có đối chứng bao gồm:

Toàn thân: Ngất, đau ngực, đau bụng.

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, hồi hộp, nhịp tim nhanh.

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

Thần kinh/ tâm thần: Mất ngủ, lo lắng, dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt.

Dạ: Ngứa, phát ban.

Khác: Khó thở, bệnh gout, đau lưng, đau khớp, đỏ mô hôi, giảm ham muốn, ù tai, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Phù mạch: Phù mạch đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng Aduzotil 10/25, với tỷ lệ ở bệnh da đen cao hơn bệnh nhân không da đen. Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu bị phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản, nên ngừng

thuốc và bắt đầu ngay liệu pháp thích hợp.

Hạ huyết áp: Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng bất lợi liên quan đến hạ huyết áp xảy ra như sau: hạ huyết áp (0,9%), hạ huyết áp thể đứng (1,5%), các tác dụng thể đứng khác (2,3%). Ngoài ra, ngất xảy ra ở 1,3% bệnh nhân.

Học phần Thận trọng.

Các xét nghiệm

Điện giải huyết thanh: Xem phần Thận trọng.

Creatinin, nitơ urê máu: Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nitơ urê máu và creatinin huyết thanh tăng nhẹ, có thể hồi phục khi ngừng điều trị, đã thấy ở khoảng 0,6% bệnh nhân tăng huyết áp vô căn điều trị bằng thuốc. Sự gia tăng rõ rệt hơn đã được báo cáo trong các trường hợp khác với enalapril. Tăng nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân hẹp động mạch thận.

Acid uric huyết thanh, glucose, magnesi và calci: Xem phần Thận trọng.

Hemoglobin và hematocrit: Giảm nhẹ hemoglobin và hematocrit (trung bình giảm tương ứng khoảng 0,3% theo gam và 1,0% theo thể tích) thường gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp điều trị bằng Aduzotil 10/25 nhưng hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng trừ khi có một nguyên nhân gây thiếu máu khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, dưới 0,1% bệnh nhân ngừng điều trị do thiếu máu.

Xét nghiệm chức năng gan: Hiếm khi xảy ra tăng men gan và/hoặc bilirubin huyết thanh.

Các phản ứng bất lợi khác đã được báo cáo với các thành phần riêng lẻ được liệt kê dưới đây, và được sắp xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Enalapril maleat

Enalapril đã được đánh giá độ an toàn trên 10.000 bệnh nhân. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng bất lợi xảy ra với enalapril cũng đã thấy với Aduzotil 10/25. Tuy nhiên, kể từ khi enalapril được đưa ra thị trường, các phản ứng bất lợi sau đã được báo cáo:

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Tim mạch: Ngừng tim, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao, thuyên tắc phổi và nhồi máu, phù phổi, rối loạn nhịp bao gồm nhịp nhanh nhĩ và nhịp tim chậm, rung nhĩ, hạ huyết áp, cơn đau thắt ngực, hiện tượng Raynaud.

Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, suy gan, viêm gan (tế bào gan hoặc vàng da ứ mật), phân đen, chán ăn, viêm lưỡi, viêm miệng, khô miệng.

Huyết học: Hiếm gặp trường hợp giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và suy tủy xương. Thiếu máu tan máu, bao gồm cả trường hợp tan máu ở bệnh nhân thiếu men G6PD, đã được báo cáo, không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả với enalapril.

Hệ thần kinh/ tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn, mất điều hòa, bệnh thần kinh ngoại biên (như dị cảm, rối loạn cảm giác), giấc mơ bất thường.

Niệu sinh dục: Suy thận, thiếu niệu, rối loạn chức năng thận, đau sườn, nữ hóa tuyến vú.

Hô hấp: Viêm nhiễm phổi, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, co thắt phế quản, viêm phổi, viêm phế quản, sổ mũi, đau họng và khàn tiếng, hen suyễn, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Da: Viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, *Herpes zoster*, hồng ban đa dạng, mày đay, pemphigus, rụng tóc, đỏ bừng, nhạy cảm với ánh sáng.

Các giác quan đặc biệt: Nhìn mờ, thay đổi vị giác, mất khứu giác, viêm kết mạc, khô mắt, chảy nước mắt.

Khác: Một phức hợp các triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một số hoặc tất cả những triệu chứng sau: ANA dương tính, tốc độ lắng hồng cầu cao, đau khớp/ viêm khớp, đau cơ/ viêm cơ, sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, nhạy cảm với ánh sáng, phát ban và các biểu hiện ngoài da khác.

Hydrochlorothiazid

Toàn thân: Yếu sức.

Tiêu hóa: Viêm tụy, vàng da (vàng da ứ mật trong gan), viêm tuyến nước bọt, chuột rút, kích ứng dạ dày, chán ăn.

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

Quá mẫn: Ban xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch và viêm mạch da), sốt, suy hô hấp gồm viêm phổi và phù phổi, phản ứng phản vệ.

Cơ xương: Co thắt cơ.

Hệ thần kinh/ tâm thần: Bồn chồn.

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

Dạ: Hồng ban đa dạng gồm hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc, rụng tóc.

Các giác quan đặc biệt: Nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng.

Kinh nghiệm sau lưu hành

Ung thư da không u sắc tố: Hydrochlorothiazid có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư da không u sắc tố. Một nghiên cứu thực hiện trong Hệ thống Sentinel, tăng nguy cơ chủ yếu đối với ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) và ở bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy lớn. Tăng nguy cơ SCC trong nhóm dân số nói chung là tăng thêm khoảng 1 trường hợp trên 16.000 bệnh nhân năm, và đối với bệnh nhân da trắng dùng liều tích lũy ≥ 50.000 mg, nguy cơ tăng thêm khoảng 1 trường hợp SCC cho mỗi 6.700 bệnh nhân năm.

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:

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều với enalapril maleat/hydrochlorothiazid 10mg/25mg. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần ngừng điều trị bằng enalapril maleat/hydrochlorothiazid 10mg/25mg và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp được đề xuất gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, xử trí tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải và hạ huyết áp bằng các quy trình đã được thiết lập.

Enalapril Maleat

Uống liều đơn enalapril tương ứng trên 1.000 mg/kg và ≥ 1.775 mg/kg có liên quan đến khả năng tử vong ở chuột nhắt và chuột cống. Biểu hiện có khả năng nhất của quá liều là hạ huyết áp, khi đó cách điều trị thông thường là truyền tĩnh mạch dung dịch muối thông thường. Enalaprilat có thể loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu và đã bị loại bỏ khỏi tuần hoàn trẻ sơ sinh bằng thẩm phân phúc mạc.

Hydrochlorothiazid

Không thấy khả năng tử vong sau khi cho chuột nhắt và chuột cống uống liều 10 g/kg. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát là do mất điện giải (hạ kali máu, hạ clor máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu quá mức. Nếu cũng sử dụng digitalis, hạ kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09BA02

Dược lý lâm sàng

Dùng tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothiazid làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương, tăng tiết aldosteron và giảm kali huyết thanh. Sử dụng enalapril maleat làm phong bế trục renin-angiotensin-aldosteron và có xu hướng đảo ngược sự mất kali liên quan đến thuốc lợi tiểu.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, mức độ hạ huyết áp khi kết hợp enalapril maleat và hydrochlorothiazid gần như là cộng hợp. Tác dụng hạ huyết áp của Aduzotil 10/25 thường duy trì trong ít nhất 24 giờ.

Sử dụng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid ít hoặc không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của từng thuốc. Viên nén phối hợp tương đương sinh học với việc sử dụng đồng thời các thành phần riêng lẻ.

Enalapril maleat

Cơ chế tác dụng

Enalapril, sau khi thủy phân thành enalaprilat, ức chế men chuyển angiotensin (ACE) ở người và động vật. ACE là một peptidyl dipeptidase xúc tác chuyển angiotensin I thành chất gây co mạch angiotensin II. Angiotensin II cũng kích thích bài tiết aldosteron bởi vỏ thượng thận. Ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến giảm hoạt tính của chất gây co mạch và giảm bài tiết aldosteron. Mặc dù mức giảm sau đó là nhỏ, nhưng nó gây tăng nhẹ kali huyết thanh. Bệnh nhân tăng huyết áp điều trị một mình với enalapril maleat đến 48 tuần, đã thấy kali huyết thanh tăng trung bình khoảng 0,2 mEq/L. Bệnh nhân điều trị bằng enalapril maleat cộng với thuốc lợi tiểu thiazid, về cơ bản kali huyết thanh không thay đổi. Loại bỏ đáp ứng âm tính đối với giải phóng renin của angiotensin II dẫn đến tăng hoạt tính renin trong huyết tương.

ACE giống kininase, một enzym giáng phân bradykinin. Việc tăng nồng độ bradykinin, một peptid gây trụy mạch mạnh, đóng vai trò trong tác dụng điều trị của enalapril còn cần làm sáng tỏ.

Trong khi cơ chế mà enalapril làm hạ huyết áp được cho là chủ yếu ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, enalapril có tác dụng hạ huyết áp ngay cả ở bệnh nhân tăng huyết áp renin thấp. Mặc dù enalapril có tác dụng hạ huyết áp ở tất cả các chủng tộc được nghiên cứu, bệnh nhân tăng huyết áp da đen (thường là nhóm tăng huyết áp renin thấp) có đáp ứng trung bình với enalapril maleat đơn trị liệu nhỏ hơn so với bệnh nhân không da đen. Ngược lại, ở bệnh nhân da đen hydrochlorothiazid có hiệu quả hơn so với enalapril. Dùng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid có hiệu quả như nhau ở bệnh nhân da đen và không da đen.

Dược lực học

Dùng enalapril maleat cho bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng làm giảm huyết áp cả khi nằm ngửa và khi đứng, thường không phụ thuộc tư thế. Hạ huyết áp tư thế có triệu chứng ít gặp khi dùng riêng enalapril nhưng có thể dự đoán trước ở bệnh nhân suy giảm thể tích, như bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Trong các thử nghiệm lâm sàng với enalapril và hydrochlorothiazid dùng đồng thời, ngất xảy ra ở 1,3% bệnh nhân.

Ở hầu hết bệnh nhân nghiên cứu, sau khi uống liều đơn enalapril maleat, tác dụng hạ huyết áp thấy sau một giờ với mức giảm huyết áp cao nhất đạt được từ bốn đến sáu giờ.

Ở liều khuyến cáo, tác dụng hạ huyết áp của enalapril maleat đơn trị liệu được duy trì trong ít nhất 24 giờ. Ở một số bệnh nhân, tác dụng có thể giảm dần vào cuối khoảng thời gian dùng thuốc, điều này ít gặp hơn khi dùng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid.

Ở một số bệnh nhân, để đạt được mức giảm huyết áp tối ưu có thể cần vài tuần điều trị bằng enalapril.

Tác dụng hạ huyết áp của enalapril vẫn tiếp tục trong thời gian điều trị kéo dài. Ngừng đột ngột enalapril không liên quan đến việc tăng huyết áp nhanh.

Trong các nghiên cứu về huyết động học ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, hạ huyết áp do enalapril đi kèm với giảm sức cản động mạch ngoại vi với tăng cung lượng tim và ít hoặc không thay đổi nhịp tim. Sau khi dùng enalapril maleat, lưu lượng máu qua thận tăng lên, mức lọc cầu thận không thay đổi. Các tác dụng dường như tương tự ở bệnh nhân tăng huyết áp mạch máu.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, sử dụng indomethacin hoặc sulindac cho bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng enalapril maleat. Trong nghiên cứu này, không có bằng chứng giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril maleat.

Hydrochlorothiazid

Cơ chế hạ huyết áp của các thiazid còn chưa rõ. Thiazid thường không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường. Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu và hạ huyết áp. Thuốc ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận xa.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Enalapril maleat

Sau khi uống enalapril maleat, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalapril đạt được trong vòng khoảng một giờ. Dựa trên lượng tìm thấy trong nước tiểu, mức độ hấp thu enalapril khoảng 60%. Sự hấp thu enalapril không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong đường tiêu hóa. Sau khi hấp thu, enalapril bị thủy phân thành enalaprilat, một chất ức chế men chuyển angiotensin mạnh hơn enalapril, enalaprilat được hấp thu kém khi dùng đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được từ 3 đến 4 giờ sau khi uống enalapril maleat. Enalaprilat và enalapril được bài tiết chủ yếu qua thận. Khoảng 94% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và phân dưới dạng enalaprilat hoặc enalapril. Các thành phần chính trong nước tiểu là enalaprilat, chiếm khoảng 40% liều dùng, và enalapril còn nguyên vẹn. Không có bằng chứng về các chất chuyển hóa của enalapril, ngoài enalaprilat.

Dữ liệu nồng độ enalaprilat trong huyết thanh cho thấy pha cuối kéo dài, dường như biểu thị một phần nhỏ liều dùng liên kết với ACE. Lượng liên kết này không tăng theo liều, cho thấy vị trí liên kết có thể bão hòa. Thời gian bán thải hữu hiệu đối với sự tích lũy enalaprilat sau khi dùng đa liều enalapril maleat là 11 giờ.

Sự phân bố enalapril và enalaprilat ở bệnh nhân suy thận tương tự như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường với mức lọc cầu thận > 30 mL/phút. Với mức lọc cầu thận ≤ 30 mL/phút, nồng độ enalaprilat đỉnh và đáy tăng, thời gian đạt nồng độ đỉnh tăng và thời gian đạt trạng thái ổn định có thể bị chậm lại. Thời gian bán thải hiệu quả của enalaprilat sau khi dùng đa liều enalapril maleat kéo dài ở mức độ suy thận này. Enalaprilat có thể thẩm tách với tốc độ 62 mL/phút.

Các nghiên cứu trên chó cho thấy enalapril qua hàng rào máu não kém, nếu có enalaprilat không vào não. Dùng đa liều enalapril maleat ở chuột không dẫn đến sự tích lũy ở bất kỳ mô nào. Sữa của chuột đang cho con bú có hoạt tính phóng xạ sau khi dùng ^{14}C enalapril maleat.

Hoạt tính phóng xạ được tìm thấy qua nhau thai sau khi cho chuột hamster đang mang thai dùng thuốc được đánh dấu phóng xạ.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid làm tăng bài tiết natri và clorid với lượng tương đương. Natri niệu có thể kèm theo mất kali và bicarbonat. Sau khi uống, bài niệu bắt đầu trong vòng hai giờ, đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Khi theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán thải trong huyết tương thay đổi trong khoảng từ 5,6 đến 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu não.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vi, 5 vi x 10 viên.

Hộp 1 lọ x 30 viên, 50 viên.

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

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Sản xuất tại:

Công ty Cổ phần Dược phẩm Công nghệ cao Abipha

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa,
Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Website: www.abipha.com.vn

Điện thoại: 024.33520098

Fax: 024.63253888