

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DIPLEM 5/12,5

Viên nén

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

- **Dược chất:** Mỗi viên nén chứa enalapril maleat 5 mg, hydrochlorothiazid 12,5 mg.
- **Tá dược:** Lactose monohydrat, tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin hóa, natri hydrocarbonat, natri croscarmellose, oxyd sắt đỏ, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ, MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén

Viên nén tròn, màu đỏ, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Diplem được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp.

Phối hợp cố định này không được chỉ định trong điều trị khởi đầu.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Enalapril và hydrochlorothiazid có hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp.

Liều enalapril maleat thường dùng là 10 – 40 mg/ngày, chia 1 – 2 lần.

Hydrochlorothiazid hiệu quả ở liều 12,5 – 50 mg/ngày.

Tác dụng phụ của enalapril hiếm và không phụ thuộc vào liều. Tác dụng phụ của hydrochlorothiazid liên quan đến liều (ví dụ hạ kali máu) và không phụ thuộc liều (ví dụ viêm tụy). Khi phối hợp hai thuốc, tác dụng phụ là sự kết hợp của hai hoạt chất, nhưng theo nghiên cứu lâm sàng, enalapril làm giảm tác dụng hạ kali máu của thuốc lợi tiểu. Để hạn chế tác dụng phụ không phụ thuộc vào liều, chỉ bắt đầu liệu pháp phối hợp khi bệnh nhân không đạt hiệu quả mong muốn với đơn trị.

Chỉnh liều theo hiệu quả lâm sàng

Bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát khi đơn trị với enalapril hoặc hydrochlorothiazid, có thể dùng DIPLEM 5/12,5 hoặc DIPLEM 10/25. Việc tăng liều enalapril, hydrochlorothiazid hoặc cả hai phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Không nên tăng liều hydrochlorothiazid trong 2 – 3 tuần đầu điều trị. Liều hằng ngày không vượt quá 20 mg enalapril hoặc 50 mg hydrochlorothiazid.

Liệu pháp thay thế

Dạng phối hợp có thể được thay thế cho từng hoạt chất riêng lẻ sau khi đã chỉnh liều.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Bệnh nhân suy thận

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút/1,73 m² (creatinin huyết ≤ 3 mg/dl hoặc $265 \mu\text{mol/l}$). Ở bệnh nhân suy thận nặng, thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên hơn thiazid, vì vậy enalapril maleat/hydrochlorothiazid không được khuyến cáo.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được thiết lập.

Trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm enalapril/hydrochlorothiazid trong bụng mẹ: nếu xảy ra thiếu niệu hoặc hạ huyết áp, nên hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Truyền thay máu hoặc lọc máu có thể được xem xét. Enalapril đi qua nhau thai, có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc với một số lợi ích lâm sàng và về mặt lý thuyết có thể loại bỏ bằng truyền thay máu.

Người cao tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng không đủ dữ liệu. Kinh nghiệm sử dụng chưa xác định được sự khác biệt giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Nên thận trọng khi lựa chọn thuốc cho người cao tuổi, bắt đầu bằng liều thấp dựa trên mức độ suy giảm chức năng gan, thận, tim, các bệnh lý đi kèm và các thuốc dùng đồng thời.

Thuốc đào thải chủ yếu qua thận, làm tăng nguy cơ phản ứng có hại ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, do đó cần thận trọng trong lựa chọn liều. Đánh giá bệnh nhân tăng huyết áp phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận.

Cách dùng

Dùng đường uống

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc với các sulfonamid khác.
- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACEi).
- Bệnh nhân phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Bệnh nhân vô niệu.
- Chống chỉ định phối hợp với chất ức chế neprilysin (sacubitril). Không dùng DIPLEM trong vòng 36 giờ sau khi dùng sacubitril/valsartan, một chất ức chế neprilysin.
- Không dùng đồng thời aliskiren với DIPLEM ở bệnh nhân đái tháo đường.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

CẢNH BÁO

Chung

Enalapril maleat

Hạ huyết áp: Hạ huyết áp quá mức hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng, nhưng nguy cơ cao ở người suy giảm thể tích tuần hoàn/muối nghiêm trọng (bệnh nhân điều trị với thuốc lợi tiểu mạnh, bệnh nhân chạy thận nhân tạo).

Ngất cũng được báo cáo với tỉ lệ cao hơn khi phối hợp enalapril maleat với hydrochlorothiazid so với đơn trị. Tỉ lệ này có thể được giảm thiểu bằng cách chỉnh liều đơn lẻ từng thành phần.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng, có hoặc không có suy thận, hạ huyết áp quá mức đã được ghi nhận và có thể liên quan đến thiếu niệu và/hoặc tăng nitrơ huyết tiến triển, hiếm gặp hơn là suy thận cấp và/hoặc tử vong. Do đó những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế, theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu và khi tăng liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Cân nhắc tương tự có thể áp dụng trên bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, do 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 ở tư thế nằm ngửa, và truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý nếu cần. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho liệu tiếp theo, thường có thể tiếp tục dùng thuốc sau khi huyết áp trở lại bình thường nhờ tăng thể tích tuần hoàn.

Phản ứng phản vệ: Có thể do thuốc ức chế men chuyển (ACEi) ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa eicosanoid và polypeptid, bao gồm bradykinin nội sinh, bệnh nhân dùng ACEi (kể cả sản phẩm kết hợp enalapril maleat và hydrochlorothiazid) có thể gặp các phản ứng có hại, một trong số đó có thể nghiêm trọng.

Phù mạch ở mắt và cổ: Phù mạch ở mắt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng ACEi, bao gồm cả enalapril. Phù mạch có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng thuốc ngay lập tức và tiến hành điều trị, theo dõi thích hợp đến khi triệu chứng được giải quyết hoàn toàn. Nếu phù chỉ giới hạn ở mắt 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 triệu chứng. Phù liên quan đến thanh quản có thể gây tử vong. Phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở, phải có biện pháp điều trị thích hợp, ví dụ dung dịch epinephrin tiêm dưới da 1:1000 (0,3 mL đến 0,5 mL) và/hoặc các biện pháp đảm bảo thông khí đường thở.

Bệnh nhân dùng đồng thời ACEi với các thuốc ức chế mTOR (emsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc thuốc ức chế neprilysin có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.

Bệnh nhân da đen có nguy cơ phù mạch cao hơn khi dùng ACEi so với người không phải da đen.

Phù mạch đường ruột: Phù mạch đường ruột đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng ACEi với biểu hiện đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn). Một số trường hợp không có tiền sử phù mạch mắt trước đó và nồng độ C-1 esterase bình thường. Phù mạch đường ruột có thể được chẩn đoán bằng chụp CT bụng, siêu âm, hoặc khi phẫu thuật. Các triệu chứng được giải quyết sau khi ngừng thuốc. Phù mạch đường ruột nên được đưa vào chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân dùng ACEi có biểu hiện đau bụng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến ACEi có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng ACEi.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm: Bệnh nhân giải mẫn cảm với nọc độc côn trùng bộ cánh màng khi đang điều trị với ACEi đã gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Phản ứng này có thể tránh được bằng cách tạm ngưng ACEi, nhưng chúng có thể xuất hiện trở lại khi tái mẫn cảm.

Phản ứng phản vệ trong quá trình thẩm tách máu: Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở bệnh nhân thẩm tách bằng màng lọc high-flux, điều trị đồng thời với ACEi. Phản ứng này cũng được ghi nhận ở bệnh nhân đang điều trị bằng phương pháp gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat.

Giảm bạch cầu/mất bạch cầu hạt: Captopril, một ACEi, đã được chứng minh là gây mất bạch cầu hạt và suy tủy xương, nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân suy thận, đặc biệt nếu mắc đồng thời bệnh mạch máu collagen. Dữ liệu hiện có không đủ để chứng minh enalapril gây mất bạch cầu hạt ở tỉ lệ tương tự. Kinh nghiệm lâm sàng đã ghi nhận các trường hợp giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt, không thể loại trừ mối liên quan với enalapril. Cân nhắc theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu collagen và bệnh thận.

Suy gan: ACEi hiếm khi liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển đến hoại tử gan tối cấp và (đôi khi) tử vong. Cơ chế chưa rõ. Bệnh nhân dùng ACEi bị vàng da hoặc tăng men gan đáng kể nên ngừng thuốc và theo dõi y tế thích hợp.

Hydrochlorothiazid

Thận trọng trong bệnh thận nặng. Ở bệnh nhân mắc bệnh thận, thiazid có thể thúc đẩy tăng nitrô huyết. Tác dụng tích lũy thuốc tăng lên ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Thận trọng khi sử dụng thiazid ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển do những thay đổi nhỏ trong cân bằng nước, điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

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

Gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh lupus ban đỏ.

Tránh dùng lithi đồng thời với thiazid.

Cận thị cấp tính và bệnh tăng nhãn áp góc đóng thứ cấp: Hydrochlorothiazid có thể gây cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính, triệu chứng bao gồm giảm thị lực hoặc đau mắt, thường xảy ra sau vài giờ hoặc vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị kịp thời có thể gây mất thị lực vĩnh viễn. Ngưng hydrochlorothiazid càng sớm càng tốt. Xem xét điều trị y tế hoặc phẫu thuật nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ của tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin.

THẬN TRỌNG

Chung

Enalapril maleat

Hẹp động mạch chủ/bệnh cơ tim phì đại: Thận trọng khi dùng enalapril cho bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái.

Suy giảm chức năng thận: Do thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), có thể dự đoán những thay đổi về chức năng thận ở bệnh nhân nhạy cảm. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của RAAS, việc dùng ACEi, gồm enalapril, có thể gây thiếu niệu và/hoặc tăng nitrô huyết tiến triển, hiếm gặp hơn là suy thận cấp và/hoặc tử vong.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, tăng nitrô và creatinin huyết được ghi nhận ở 20% bệnh nhân và thường hồi phục khi ngưng enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Theo dõi chức năng thận trong vài tuần đầu điều trị ở những bệnh nhân này.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp hoặc suy tim mà không có bệnh mạch máu thận từ trước cũng có thể bị tăng ure máu và creatinin huyết nhẹ, thoáng qua, đặc biệt khi dùng đồng thời enalapril với

thuốc lợi tiểu. Nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân suy thận. Cần nhắc giảm liều enalapril và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu

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

Tăng kali máu: Tăng kali máu ($> 5,7 \text{ mEq/L}$) đã được quan sát thấy ở khoảng 1% bệnh nhân tăng huyết áp đơn trị với enalapril trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong hầu hết trường hợp, tình trạng này được giải quyết mà vẫn có thể tiếp tục điều trị, trong khi khoảng 0,28% bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc. Tăng kali máu ít gặp hơn ở bệnh nhân dùng phối hợp enalapril và hydrochlorothiazid. Nguy cơ cao ở những bệnh nhân bị suy thận, đái tháo đường và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chất bổ sung kali và/hoặc chất thay thế muối có chứa kali, cần thận trọng khi phối hợp enalapril.

Ho: Có thể do ức chế thoái hóa bradykinin nội sinh. Ho khan, kéo dài được báo cáo với tất cả ACEi và thuyên giảm khi ngưng thuốc. Ho do ACEi nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê: Ở bệnh nhân trải qua đại phẫu hoặc gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát do giải phóng renin bị trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra do cơ chế này thì có thể điều chỉnh huyết áp bằng cách tăng thể tích tuần hoàn.

Hydrochlorothiazid

Việc định kỳ kiểm tra chất điện giải trong máu nhằm phát hiện sự mất cân bằng nước, điện giải. Tất cả những bệnh nhân điều trị với thiazid nên được theo dõi các dấu hiệu lâm sàng của sự mất cân bằng nước/điện giải (hạ natri máu, nhiễm kiềm hạ clo máu và hạ kali máu). Việc kiểm tra chất điện giải trong máu và nước tiểu là đặc biệt quan trọng khi bệnh nhân nôn quá mức hoặc đang truyền dịch qua đường tĩnh mạch. Các dấu hiệu hoặc triệu chứng cảnh báo về mất cân bằng nước, điện giải như khô miệng, khát nước, suy nhược, hôn mê, buồn ngủ, bồn chồn, lú lẫn, co giật, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn).

Hạ kali máu có thể xuất hiện, đặc biệt khi bài niệu nhanh, bị xơ gan nặng, hoặc sau khi điều trị kéo dài. Sự can thiệp vào việc cung cấp chất điện giải đường uống cũng góp phần gây hạ kali máu. Hạ kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim và cũng có thể tăng nhạy cảm hoặc phóng đại phản ứng của tim đối với tác dụng độc hại của digitalis (ví dụ tăng kích thích tâm thất). Enalapril làm giảm sản xuất aldosteron, nên khi điều trị đồng thời với enalapril sẽ làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu.

Thiếu hụt clorua thường nhẹ và không cần điều trị cụ thể trừ những trường hợp đặc biệt (như bệnh gan hoặc bệnh thận), bổ sung clorua có thể được yêu cầu trong điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Tình trạng giảm natri máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân phù khi thời tiết nóng bức. Liệu pháp thích hợp là hạn chế nước, không bổ sung muối, trừ trường hợp hiếm gặp khi hạ natri máu đe dọa tính mạng. Trường hợp thiếu muối trầm trọng, điều trị thay thế được lựa chọn.

Tăng acid uric máu hoặc khởi phát đợt gout có thể xảy ra ở một số bệnh nhân dùng thiazid.

Ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dạng uống. Tăng đường huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Do đó, bệnh đái tháo đường tiềm ẩn có thể có biểu hiện rõ ràng trong quá trình điều trị với thiazid.

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

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Nếu tình trạng suy thận tiến triển trầm trọng hơn, cân nhắc ngừng điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Thiazid làm tăng bài tiết maggesi qua nước tiểu; điều này có thể dẫn đến hạ maggesi huyết.

Thiazid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, tăng calci máu nhẹ và thoát qua trong trường hợp không có tiền sử rối loạn chuyển hóa calci. Tăng calci huyết đáng kể có thể do bệnh cường cận giáp tiềm ẩn. Ngưng thiazid trước khi tiến hành kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid

Thông tin cho bệnh nhân

Phù mạch: Phù mạch, bao gồm phù thanh quản, có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị với ACEi, bao gồm cả enalapril. Bệnh nhân nên báo cáo ngay lập tức bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào gợi ý phù mạch (sưng mắt, tứ chi, mắt, môi, lưỡi, khó nuốt hoặc khó thở) và ngưng thuốc đến khi có lời khuyên từ bác sĩ.

Hạ huyết áp: Bệnh nhân nên báo cáo tình trạng choáng váng, đặc biệt là trong vài ngày đầu điều trị. Nếu ngất xảy ra, bệnh nhân nên ngưng thuốc đến khi có lời khuyên từ bác sĩ.

Cảnh báo bệnh nhân rằng đồ mồ hôi quá mức và mất nước có thể gây hạ huyết áp quá mức do giảm thể tích dịch. Các nguyên nhân gây giảm thể tích khác như nôn hoặc tiêu chảy cũng có thể gây hạ huyết áp. Khi đó bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ.

Tăng kali máu: Bệnh nhân không nên sử dụng chất thay thế muối có chứa kali mà không có ý kiến bác sĩ.

Giảm bạch cầu trung tính: Bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào (đau họng, sốt), có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu.

Thai kỳ: Bệnh nhân nên được thông báo về hậu quả của việc dùng enalapril/hydrochlorothiazid trong thai kỳ. Thảo luận với phụ nữ có ý định mang thai về các lựa chọn điều trị. Nếu đang điều trị bằng enalapril/hydrochlorothiazid mà phát hiện mang thai, nên thông báo với bác sĩ càng sớm càng tốt.

Tá dược

Thuốc này chứa lactose. Những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose/galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, về cơ bản là 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ mang thai

Khi phát hiện có thai, ngưng thuốc càng sớm càng tốt. Thuốc tác động trực tiếp trên hệ RAA, có thể gây tổn thương và tử vong ở thai nhi.

Enalapril/hydrochlorothiazid

Không ghi nhận khả năng gây quái thai ở chuột nhất dùng liều lên đến 30 mg/kg, hoặc ở chuột cống dùng enalapril 90 mg/kg/ngày phối hợp với hydrochlorothiazid 10 mg/kg/ngày. Liều enalapril gấp 4,3 và 26 lần, liều hydrochlorothiazid gấp 0,8 và 1,6 lần liều tối đa khuyến cáo trên người. Ở liều này, độc tính thai nhi biểu hiện bằng việc giảm trọng lượng thai, không ghi nhận độc tính ở liều thấp hơn liều 30/10 mg/kg/ngày và 10/10 mg/kg/ngày khi dùng enalapril/hydrochlorothiazid lần lượt ở chuột nhất và chuột cống.

Enalapril maleat

Việc sử dụng các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi và tăng tỷ lệ mắc bệnh cũng như tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Tình trạng thiếu ối có thể liên quan đến giảm sản phổi và biến dạng xương ở thai nhi. Các tác dụng phụ tiềm ẩn ở trẻ sơ sinh bao gồm giảm sản hộp sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong. Khi phát hiện có thai, nên ngừng thuốc càng sớm càng tốt. Tác dụng có hại này thường liên quan đến ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học trong ba tháng đầu đều không phân biệt được ảnh hưởng bất lợi này là do thuốc tác động trên hệ thống renin-angiotensin hay thuốc hạ áp khác. Quản lý thích hợp tình trạng tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai là rất quan trọng cho cả mẹ và thai nhi.

Trong trường hợp không có biện pháp điều trị thay thế thích hợp, thông báo cho người mẹ về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Siêu âm để đánh giá dịch ối. Nếu xuất hiện thiếu ối, ngưng thuốc ngay lập tức, trừ trường hợp thuốc dùng để cứu mạng người mẹ. Xét nghiệm thai nhi có thể được thực hiện, dựa trên tuần thai. Tuy nhiên, nên lưu ý rằng tình trạng thiếu ối có thể không xuất hiện đến khi thai nhi bị tổn thương không thể hồi phục. Theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh phơi nhiễm enalapril maleat/hydrochlorothiazid trong bụng mẹ về tình trạng hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Không thấy tác dụng gây quái thai của enalapril trong các nghiên cứu trên chuột và thỏ.

Hydrochlorothiazid

Dùng hydrochlorothiazid ở chuột cống và chuột nhắt mang thai trong thời kỳ hình thành cơ quan, tương ứng ở liều 3000 và 1000 mg/kg/ngày, không cho thấy tác hại đối với thai nhi. Liều này cao gấp 150 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Thiazid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Nguy cơ vàng da ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh giảm tiểu cầu và có thể xuất hiện cả các phản ứng có hại khác như ở người lớn.

Phụ nữ cho con bú

Enalapril, enalaprilat và hydrochlorothiazid đã được phát hiện trong sữa mẹ. Do nguy cơ xảy ra các phản ứng nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, nên đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng sử dụng thuốc, 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

Không có thông tin

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Thuốc ức chế neprilysin

Dùng đồng thời thuốc ức chế neprilysin làm tăng nguy cơ phù mạch.

Enalapril maleat

Ức chế kép hệ RAA

Việc ức chế kép hệ RAA bằng cách sử dụng đồng thời thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và thay đổi chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu. Hầu hết bệnh nhân dùng phối hợp 2 thuốc ức chế

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

hệ RAA không đạt được lợi ích nào hơn so với đơn trị. Tránh phối hợp các thuốc ức chế hệ RAA. Theo dõi chặt chẽ huyết áp, chất điện giải và chức năng thận ở bệnh nhân dùng đồng thời enalapril/hydrochlorothiazid với các thuốc khác tác động trên hệ RAA.

Không dùng đồng thời aliskiren và enalapril/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh nhân suy thận (GFR < 60 ml/phút).

Hạ huyết áp

Bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là người mới bắt đầu dùng thuốc lợi tiểu, có nguy cơ hạ huyết áp quá mức khi khởi trị với enalapril. Điều này có thể được hạn chế bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối ăn vào trước khi điều trị bằng enalapril. Nếu cần tiếp tục dùng thuốc lợi tiểu, phải giám sát y tế ít nhất hai giờ và cho đến khi huyết áp ổn định thêm ít nhất một giờ nữa.

Các tác nhân phóng thích renin

Tác dụng hạ huyết áp của enalapril được tăng cường bởi các thuốc hạ huyết áp phóng thích renin (ví dụ thuốc lợi tiểu).

Thuốc kháng viêm không steroid gồm chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Ở những bệnh nhân cao tuổi, bị suy giảm thể tích (bao gồm cả người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu) hoặc tổn thương chức năng thận, việc sử dụng đồng thời ACEi với NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế COX-2 chọn lọc, có thể làm suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp. Tác động này thường hồi phục. Theo dõi chức năng thận định kỳ ở những bệnh nhân đang điều trị bằng enalapril và NSAID.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, dùng đồng thời indomethacin hoặc sulindac với enalapril maleat ở bệnh nhân tăng huyết áp không cho thấy việc 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 ACEi.

Thuốc tim mạch khác

Không có bằng chứng về tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng khi dùng đồng thời enalapril với thuốc chẹn β adrenergic, methyl dopa, nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin và prazosin.

Tác nhân làm tăng kali huyết

Enalapril làm giảm mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (spironolacton, triamteren hoặc amilorid), thuốc bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali có thể làm tăng đáng kể kali huyết thanh. Do đó, nếu sử dụng đồng thời các thuốc này nên thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Lithi

Độc tính của lithi đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng lithi đồng thời với các thuốc gây thải trừ natri, bao gồm cả ACEi. Một số trường hợp ngộ độc lithi đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng đồng thời enalapril với lithi và hồi phục sau khi ngừng cả hai thuốc. Khuyến cáo theo dõi nồng độ lithi huyết thanh thường xuyên khi phối hợp enalapril với lithi.

Vàng

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị đồng thời bằng vàng dạng tiêm (natri aurothiomalat) với ACEi bao gồm enalapril maleat và hydrochlorothiazid.

Thuốc ức chế mTOR

Dùng đồng thời enalapril với các thuốc ức chế mTOR (temsirolimus, sirolimus, everolimus)) làm tăng nguy cơ phù mạch.

Hydrochlorothiazid

Các thuốc sau có thể tương tác với thiazid khi dùng đồng thời:

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

Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc dạng uống và insulin): cần chỉnh liều của thuốc đái tháo đường.

Thuốc hạ huyết áp khác: tác dụng hiệp đồng hoặc tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Cholestyramin và colestipol: giảm hấp thu hydrochlorothiazid lần lượt 85% và 43%.

Corticosteroid, ACTH: tăng mất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

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

Thuốc giãn cơ không khử cực (tubocurarin): có thể làm tăng khả năng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu do làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và tăng nguy cơ ngộ độc lithi. Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của chế phẩm lithi trước khi dùng.

Thuốc kháng viêm không steroid: có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, bài natri niệu và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và thiazid ở một số bệnh nhân. Do đó khi điều trị đồng thời với NSAID, cần theo dõi chặt chẽ để xem có đạt được tác dụng lợi tiểu mong muốn hay không.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Không có bất kỳ phản ứng bất lợi đặc biệt đối với phối hợp enalapril maleat/hydrochlorothiazid. Các tác dụng phụ chỉ giới hạn ở những tác dụng đã biết với enalapril và hydrochlorothiazid. Những tác dụng thường gặp trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bao gồm: chóng mặt (8,6%), đau đầu (5,5%), mệt mỏi (3,9%) và ho (3,5%), thường nhẹ và thoáng qua. Những tác dụng khác xảy ra ở hơn 2% bệnh nhân bao gồm: chuột rút, buồn nôn, suy nhược, các hiệu ứng tư thế, bất lực, tiêu chảy. Các tác dụng phụ xảy ra với tỉ lệ 0,5 – 2% bao gồm:

- Toàn thân: ngất, đau ngực, đau bụng.
- Tim mạch: hạ huyết áp thể đứng, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.
- Tiêu hóa: nôn, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, khô miệng.
- Thần kinh/tâm thần: mất ngủ, bồn chồn, dị cảm, mất ngủ, choáng váng.
- Da: ngứa, phát ban.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- Khác: khó thở, gout, đau lưng, đau khớp, đồ mờ hôi, giảm ham muốn tình dục, ù tai, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Phù mạch: đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng enalapril maleat/hydroclorothiazid, với tỉ lệ cao hơn ở bệnh nhân da đen. Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu xảy ra phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản, nên ngưng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp ngay lập tức.

Hạ huyết áp: các tác dụng phụ liên quan đến hạ huyết áp trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm hạ huyết áp (0,9%), hạ huyết áp thể đứng (1,5%), các hiệu ứng tư thế khác (2,3%). Ngoài ra, ngất xảy ra ở 1,3% bệnh nhân.

Ho: xem phần THẬN TRỌNG.

Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng:

- Chất điện giải: xem phần THẬN TRỌNG.
- Creatinin, BUN: tăng nhẹ có hồi phục sau khi ngưng điều trị (ở 0,6% bệnh nhân), đặc biệt ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận.
- Nồng độ acid uric, glucose, magnesi và calci: xem phần THẬN TRỌNG.
- Hemoglobin và Hematocrit: giảm nhẹ (giảm lần lượt 0,3 g và 1%), thường xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp điều trị bằng enalapril maleat/hydroclorothiazid nhưng hiếm khi có ý nghĩa lâm sàng, trừ khi kèm theo nguyên nhân khác gây thiếu máu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, ít hơn 0,1% bệnh nhân phải ngừng điều trị do thiếu máu.
- Xét nghiệm chức năng gan: hiếm khi tăng men gan hoặc bilirubin huyết thanh

Các tác dụng phụ khác được báo cáo với từng hoạt chất được liệt kê bên dưới, theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Enalapril maleat:

- Toàn thân: phản ứng phản vệ
- Tim mạch: ngừng tim, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao; thuyên tắc phổi và nhồi máu; phù phổi; rối loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh nhĩ và nhịp tim chậm; rung nhĩ; hạ huyết áp; 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 tán huyết, 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 vi (dị cảm, rối loạn cảm giác), giấc mơ bất thường.
- Niệu sinh dục: suy thận, thiếu niệu, rối loạn chức năng thận, đau hạ sườn, nữ hóa tuyến vú.
- Hô hấp: thâm 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, bệnh zona, hồng ban đa dạng, mày đay, bệnh pemphigus, rụng tóc, đồ bùng, nhạy cảm với ánh sáng.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

- Giác quan: nhìn mờ, thay đổi vị giác, mất khứu giác, viêm kết mạc, khô mắt, chảy nước mắt.
- Khác: Một phức hợp triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một số hoặc tất cả các triệu chứng sau ANA dương tính, tăng tốc độ lắng máu, đau khớp/viêm khớp, đau cơ/viêm cơ, sốt, viêm thanh dịch, viêm mạch, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, nhạy cảm với 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 dạ dày, chán ăn.
- Huyết học: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu.
- Quá mẫn: ban xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, nổi mề đay, viêm mạch hoại tử (viêm mạch và viêm mạch ở da), sốt, suy hô hấp (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.
- Da: hồng ban đa dạng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc, rụng tóc.
- Giác quan: Nhìn mờ thoáng qua, chứng thấy sắc vàng (xanthopsia).

Thông báo cho bác sĩ trong trường hợp có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào liên quan tới việc dùng thuốc.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các chuyên gia y tế báo cáo mọi tác dụng phụ bị nghi ngờ về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều enalapril maleat và hydrochlorothiazid. Nếu quá liều nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, ngưng thuốc và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp đề xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, điều chỉnh tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải và hạ huyết áp bằng các quy trình đã thiết lập.

Enalapril maleat

Enalapril liều đơn > 1000 mg/kg và ≥ 1775 mg/kg có thể gây tử vong ở chuột nhắt và chuột cống. Biểu hiện thường gặp của quá liều là hạ huyết áp, do đó cách điều trị thông thường là truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Enalaprilat có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách máu và ở trẻ sơ sinh bằng thẩm phân phúc mạc.

Hydrochlorothiazid

Không có trường hợp tử vong sau khi uống liều 10 g/kg ở chuột. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất là do suy giảm chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri huyết) và mất nước do

lợi tiểu quá mức. Nếu dùng đồng thời với digitalis, hạ kali máu có thể làm nặng thêm tình trạng rối loạn nhịp tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09BA02.

Do tác dụng lợi tiểu, hydrochlorothizid làm tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosteron và giảm kali huyết thanh. Sử dụng enalapril maleat ức chế hệ RAA và có xu hướng đảo ngược sự giảm kali liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, mức độ giảm huyết áp khi kết hợp enalapril maleat với hydrochlorothizid tăng lên và duy trì trong ít nhất 24 giờ.

Cơ chế tác dụng

Enalapril maleat

Enalapril, sau khi thủy phân thành enalaprilat, sẽ ức chế men chuyển (ACE) ở người và động vật. ACE là một peptidyl dipeptidase xúc tác chuyển đổi angiotensin I thành chất co mạch, angiotensin II. Angiotensin II cũng kích thích sự bài tiết aldosteron của vỏ thượng thận. Ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin II trong máu, giảm hoạt động của chất vận mạch và giảm bài tiết aldosteron. Mặc dù mức giảm là nhỏ nhưng nó vẫn làm tăng nhẹ nồng độ kali máu. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị bằng enalapril maleat đơn trị trong 48 tuần, lượng kali máu tăng khoảng 0,2 mEq/L. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời enalapril maleat với thuốc lợi tiểu thiazid, về cơ bản không có thay đổi về lượng kali máu. Ức chế phản hồi ngược âm tính của angiotensin II đối với giải phóng renin dẫn đến tăng hoạt tính của renin huyết tương.

ACE tương tự như kininase, một loại enzym phân hủy bradykinin. Việc tăng nồng độ bradykinin, một peptid ức chế vận mạch mạnh, có đóng vai trò trong tác dụng điều trị của enalapril hay không vẫn chưa được làm rõ.

Cơ chế hạ huyết áp chủ yếu của enalapril được cho là ức chế hệ RAA, enalapril có tác dụng hạ huyết áp ngay cả ở những bệnh nhân tăng huyết áp có nồng độ renin thấp. Mặc dù enalapril có tác dụng ở tất cả các chủng tộc được nghiên cứu, nhưng bệnh nhân tăng huyết áp da đen (thường là nhóm tăng huyết áp có mức renin thấp) có đáp ứng thấp hơn so với bệnh nhân không phải da đen. Ngược lại, hydrochlorothiazid có hiệu quả ở bệnh nhân da đen hơn so với enalapril. Dùng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid có hiệu quả như nhau ở bệnh nhân da đen và không phải da đen.

Hydrochlorothiazid

Cơ chế hạ huyết áp của thiazid vẫn chưa được biết rõ. Thiazid thường không ảnh hưởng đến huyết áp bình thường. Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu và hạ huyết áp. Nó ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận xa. Hydrochlorothiazid làm tăng bài tiết natri và clorua với lượng tương đương. Natri niệu có thể kèm theo mất một lượng kali và bicarbonat.

Dược lực học

Enalapril maleat

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Dùng enalapril maleat cho bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng giúp giảm huyết áp ở cả tư thế nằm và tư thế đứng. Hạ huyết áp tư thế có triệu chứng ít gặp khi đơn trị với enalapril nhưng có thể xảy ra ở bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn như bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu. Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothizid, ngất xảy ra ở khoảng 1,3% bệnh nhân.

Ở hầu hết bệnh nhân, sau khi dùng một liều duy nhất enalapril maleat, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau 1 giờ, đạt tối đa sau 4 – 6 giờ, và ở liều khuyến cáo tác dụng này duy trì ít nhất 24 giờ. Ở một số bệnh nhân, tác dụng hạ huyết áp có thể giảm dần về cuối khoảng thời gian dùng thuốc, điều này ít xảy ra khi dùng phối hợp enalapril maleat và hydrochlorothizid.

Để đạt được mức giảm huyết áp tối ưu có thể cần điều trị bằng enalapril trong vài tuần ở một số bệnh nhân.

Tác dụng hạ huyết áp của enalapril vẫn tiếp tục được duy trì khi điều trị lâu dài. Việc ngừng sử dụng enalapril đột ngột không liên quan đến việc tăng huyết áp hồi ứng.

Trong các nghiên cứu về huyết động ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, giảm huyết áp do enalapril gây ra đi kèm với giảm sức cản động mạch ngoại biên cùng sự gia tăng cung lượng tim và ít hoặc không thay đổi nhịp tim. Sau khi dùng enalapril maleat, lưu lượng máu đến thận tăng lên; mức lọc cầu thận thường không thay đổi. Tác dụng này có vẻ tương tự ở bệnh nhân tăng huyết áp do mạch máu thận.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dùng đồng thời enalapril maleat và hydrelorothiazid ít hoặc không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của hai hoạt chất. Dạng phối hợp tương đương sinh học với việc sử dụng đồng thời hai thành phần riêng rẽ.

Enalapril maleat

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalapril đạt được sau khoảng một giờ. Mức độ hấp thu của enalapril khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sau khi hấp thu, enalapril bị thủy phân thành enalaprilat, là chất ức chế ACE mạnh hơn enalapril. Enalaprilat hấp thu kém khi dùng đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được từ 3 - 4 giờ sau khi uống một liều enalapril maleat. Enalaprilat và enalapril bài tiết chủ yếu qua thận. Khoảng 94% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và phân dưới dạng enalaprilat hoặc enalapril. Thành phần chính trong nước tiểu là enalaprilat, chiếm khoảng 40% liều lượng và enalapril dạng không đổi. Không có bằng chứng về chất chuyển hóa khác của enalapril, ngoài enalaprilat. Tài liệu nồng độ của enalaprilat trong máu cho thấy giai đoạn cuối kéo dài, dường như đại diện cho một phần nhỏ liều dùng đã được liên kết với ACE. Lượng chất liên kết không tăng theo liều lượng, cho thấy vị trí gắn kết có thể bão hòa. Thời gian bán thải để tích lũy enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril maleat là 11 giờ.

Việc sử dụng enalapril và enalaprilat ở bệnh nhân suy thận tương tự như bệnh nhân có chức năng thận bình thường trừ trường hợp $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/phút}$. Với $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/phút}$, nồng độ enalaprilat đỉnh và đáy tăng, thời gian đạt nồng độ đỉnh tăng, thời gian đạt trạng thái ổn định có thể bị chậm lại, và

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

thời gian bán hủy hiệu quả của enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril maleat kéo dài. Enalaprilat có thể thẩm tách với tốc độ 62 mL/phút.

Nghiên cứu trên chó chỉ ra rằng enalapril ít đi qua hàng rào máu não, enalaprilat không vào được não. Liều lặp lại enalapril maleat ở chuột không gây tích lũy thuốc ở bất kỳ mô nào, Phát hiện enalapril maleat trong sữa của chuột được đánh dấu bằng ¹⁴C. Thuốc cũng được phát hiện đi qua nhau thai ở chuột.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống, tác dụng lợi tiểu bắt đầu trong vòng 2 giờ, đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6 - 12 giờ. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Nồng độ thuốc trong máu được duy trì trong ít nhất 24 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương thay đổi trong khoảng từ 5,6 - 14,8 giờ. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Hydrochlorothiazid đi qua nhau thai nhưng không qua hàng rào máu não.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén.
- Hộp 05 vỉ x 10 viên nén.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

BẢO QUẢN

Nơi khô, không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

30 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN MEDCEN

Lô F10, Đường số 6, KCN Hòa Bình, Nhị Thành, Thủ Thừa, Long An, Việt Nam.

Long An, ngày 05 tháng 08 năm 2024

Phó giám đốc

