

143184

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/12/2013





Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
 Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sĩ.

EBITAC 25

Viên nén Enalapril maleate 10mg và hydrochlorothiazide 25mg

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

h/w
 Hoạt chất: 10mg Enalapril maleate và 25mg Hydrochlorothiazide.

Tá dược: Lactose monohydrate, tinh bột khoai tây, povidone, calcium stearate.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Enalapril: 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 giãn mạch kallikrein - kinin và có thể làm thay đổi chuyển hóa chất prostanoid và ức chế hệ thần kinh giao cảm. Vì 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 1 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 từ thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gấp 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 bít, kích thước tim, và áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chi số tim, cung lượng tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril giảm hậu gánh bị tăng cao. Phì đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là 1 chất kích thích mạnh tăng trưởng cơ tim.

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 đổi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gấp hơn ở người có tổn thương thận từ trước hoặc ở người tăng huyết áp do mạch thận. Ngoài ra, chức năng thận có thể xâu di rõ rệt trong khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE ở người có thận tưới máu kém bị nặng từ trước.

Ở người đái tháo đường, enalapril 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 magnesi, 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 Cl⁻ 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 lợn xà 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 Na^+ . 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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Enalapril: 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. Nửa đời thải trừ 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 một số 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. Nửa đời 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 hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Cần 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.

CHỈ ĐỊNH

Ebitac được chỉ định để điều trị :

- Tăng huyết áp
- Suy tim (giảm tử vong và biến chứng ở người suy tim có triệu chứng và người loạn nồng thắt trái không triệu chứng).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng của Ebitac 25 được xác định chủ yếu bởi liều lượng và cách dùng với các thành phần enalapril maleate.

Liều lượng của thuốc phải được điều chỉnh tùy theo từng cá thể.

Người lớn:



- *Bệnh tăng huyết áp:* Liều dùng thông thường là một viên thuốc, một lần mỗi ngày. Nếu cần thiết, liều lượng có thể được tăng lên đến hai viên, một lần mỗi ngày.

- *Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu:* Hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra sau liều khởi đầu của Ebitac 25. Vì vậy nên ngừng điều trị lợi tiểu trong 2-3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với Ebitac 25.

- *Liều dùng cho bệnh nhân suy thận:* Thiazide không phù hợp với bệnh nhân suy thận và không hiệu quả tại các giá trị độ thanh thải creatinin $<30 \text{ ml / phút}$ hoặc thấp hơn (tức là trung bình hoặc suy thận nặng). Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine $>30 \text{ và } <80 \text{ ml / phút}$, Ebitac 25 nên được sử dụng chỉ sau khi chuẩn độ của các thành phần của thuốc. Cần phải điều chỉnh liều đặc biệt trong khi điều trị kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác. Trong vòng 4 tuần, nếu không đạt được kết quả điều trị, phải tăng liều hoặc phải cân nhắc dùng thêm thuốc chống tăng huyết áp khác.

- *Suy tim:* Nên dùng Ebitac dưới sự theo dõi của bác sĩ. Nếu người bệnh có suy tim nặng (độ 4), suy giảm chức năng thận và/hoặc chiềut hướng bất thường về điện giải thì phải được theo dõi cẩn thận tại bệnh viện ngay từ khi bắt đầu điều trị. Nguyên tắc này cũng được áp dụng khi phối hợp Enalapril với các thuốc giãn mạch. Liều phù hợp trong tuần đầu là 2,5 mg Enalapril dùng một lần hàng ngày trong 3 ngày đầu, dùng 2,5 mg Enalapril hai lần hàng ngày trong 4 ngày tiếp theo. Sau đó có thể tăng liều dần tới liều duy trì bình thường 20 mg (2 viên Ebitac 25) hàng ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần dùng vào buổi sáng và buổi tối. Trong một số hiếm trường hợp, có thể phải tăng liều tới 4 viên Ebitac 25/ ngày. Điều chỉnh liều trong 2 - 4 tuần.

- *Suy chức năng thất trái không triệu chứng:* Liều ban đầu là 2,5 mg Enalapril dùng 2 lần/ngày vào buổi sáng và buổi tối; điều chỉnh liều liên tục cho tới liều phù hợp như đã mô tả ở trên tới liều 2 viên Ebitac 25/ngày, chia thành 2 lần, dùng vào buổi sáng và buổi tối. Phải theo dõi huyết áp và chức năng thận chặt chẽ trước và sau khi bắt đầu điều trị để tránh hạ huyết áp nặng và suy thận. Nếu có thể, nên giảm liều thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng Enalapril. Nên theo dõi nồng độ kali huyết thanh và điều chỉnh về mức bình thường.

Người cao tuổi: Trong các nghiên cứu lâm sàng hiệu quả và khả năng dung nạp của enalapril maleate và hydrochlorothiazide dùng đồng thời, tương tự như bệnh nhân tăng huyết áp ở cả người già và trẻ.

Trẻ em: Chưa xác định được hiệu quả và sự an toàn khi sử dụng thuốc ở trẻ em. Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng hoặc quá mẫn cảm với enalapril maleate, hydrochlorothiazide, hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Tiền sử phù mạch liên quan với điều trị bằng chất ức chế ACE.
- Phù mạch vô căn hoặc dị truyền.
- Hẹp động mạch thận hai bên thận 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 trước.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $<30 \text{ ml / phút}$).
- Vô niệu.
- Chứng rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Bệnh gút và bệnh tiêu đường thể nặng.
- Mẫn cảm với thuốc có nguồn gốc từ sulfonamide.
- Phụ nữ mang thai giai đoạn 2 và giai đoạn 3 (từ tháng thứ 4 trở đi).

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Cần thận khi dùng thuốc với người bị suy thận nặng, suy gan, gút.



Đối với người nghi bị hẹp động mạch thận, cần phải định lượng creatinin máu trước khi bắt đầu điều trị.

Thận trọng khi dùng thuốc với người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Enalapril: Sử dụng enalapril đồng thời với một số thuốc giãn mạch khác (ví dụ nitrat) hoặc các thuốc gây mê có thể gây hạ huyết áp trầm trọng. Trong trường hợp này nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn (truyền dịch).

Sử dụng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu thính thường có thể gây hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị với enalapril. Trong trường hợp đó nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng dùng muối lên trước khi bắt đầu điều trị với enalapril.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc gây giải phóng renin: Tác dụng hạ huyết áp của enalapril tăng lên bởi các thuốc gây giải phóng renin có tác dụng chống tăng huyết áp (ví dụ thuốc lợi tiểu).

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết thanh, ví dụ khi sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc lợi niệu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali, có thể gây tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở người suy thận, do đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Sử dụng enalapril đồng thời với lithi có thể làm tăng nồng độ lithi huyết dẫn đến nhiễm độc lithi.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc giãn phế quản kiềm giao cảm, các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc uống tránh thai gây tăng nguy cơ tổn thương mạch và khó kiểm soát huyết áp.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta - adrenergic, methyldopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin, và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

Hydrochlorothiazide: Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thiazid

Rượu, barbiturate hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiềm lực hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiềm lực hạ huyết áp.

Corticosteroid, ACTH: Làm tăng mệt điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

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

Thuốc giãn cơ: có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thah thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đinh, làm rung thất gây chết.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycoside, vitamin D.

Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa.

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

Thời kỳ mang thai:



Enalapril: Giống các chất ức chế ACE khác, enalapril có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ mang thai sử dụng thuốc.

Sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây bệnh dẫn đến chết thai và tổn thương cho trẻ sơ sinh, gồm: Hạ huyết áp, giảm sản so sánh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong.

Phải ngừng dùng enalapril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Hydrochlorothiazide: Có nhiều thông báo chứng minh, các thuốc lợi tiểu thiazid đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú: Enalapril bài tiết vào sữa mẹ. Với liều điều trị thông thường, nguy cơ về tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ rất thấp.

Hydrochlorothiazide: Thuốc đi vào sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa. Vì vậy phải cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

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

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của Enalapril và Hydrochlorothiazide lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

ADR thường nhẹ và thoáng qua, nhưng có khoảng 3% đến 6% người dùng thuốc phải ngừng điều trị.

Dã có biểu hiện hạ huyết áp triệu chứng khá nặng sau khi dùng liều enalapril đầu tiên; có đến 2 - 3% số người trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngừng điều trị, đặc biệt với những người suy tim, hạ natri huyết, và với người cao tuổi được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Ở người suy tim sung huyết thường xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu dùng enalapril ở người điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Chức năng thận xấu đi (tăng nhất thời urê và tăng nồng độ creatinin huyết thanh) đã xảy ra ở khoảng 20% người tăng huyết áp do bệnh thận, đặc biệt ở những người hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

Thường gặp: ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, dị cảm, loạn cảm.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, ỉa chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng.

Tim mạch: Phù mạch, hạ huyết áp nặng, hạ huyết áp từ thế đứng, ngất, đánh trống ngực, và đau ngực.

Da: Phát ban.

Hô hấp: Ho khan, có thể do tăng kinin ở mô hoặc prostaglandin ở phổi.

Khác: Suy thận.

Ít gặp: 1/1000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm hemoglobin và hematocrit, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Niệu: Protein niệu.

Hệ thần kinh trung ương: hốt hoảng, kích động, trầm cảm nặng.

Hiếm gặp: ADR < 1/100

Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, viêm gan nhiễm độc ứ mật, tăng cảm niêm mạc miệng.

Khác: Quá mẫn, trầm cảm, nhìn mờ, ngạt mũi, đau cơ, co thắt phế quản và hen.

Ghi chú: XIN THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI TRONG QUÁ TRÌNH SỬ DỤNG THUỐC

SỬ DỤNG QUÁ LIỀU



Tài liệu về quá liều của Enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng. Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh chặt chẽ, áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tĩnh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thảm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn. Biểu hiện quá liều của Hydrochlorothiazide chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

PhEur. 7.0

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ THỜI HẠN GHI TRÊN NHÂN

BẢO QUẢN

Bảo quản ở dưới 30°C tránh ánh sáng.

GIỮ THUỐC XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM

TRÌNH BÀY

Hộp 2x10 viên nén.

NHÀ SẢN XUẤT

Farmak JSC., 74 Frunze str., Kyiv, 04080, Ukraine.

hmv



Chank

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thành

