https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# Enamigal Plus 5/12,5

Viên nén

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

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- **Thành phần dược chất:** Enalapril maleat 5 mg, hydroclorothiazid 12,5 mg.
- **Thành phần tá dược:** Tinh bột ngô, lactose monohydrat, natri croscarmellose, tinh bột tiền gelatin hóa, natri hydrocarbonat khan, magnesi stearat.

## DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén.
- Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt lồi.

## CHỈ ĐỊNH

- Enamigal Plus 5/12,5 được chỉ định để điều trị tăng huyết áp.
- Sự kết hợp liều cố định enalapril maleat 5 mg và hydrochlorothiazid 12,5 mg không được chỉ định cho bệnh nhân mới bắt đầu điều trị tăng huyết áp.
- Cần cân nhắc khi sử dụng enalapril maleat và hydrochlorothiazid cho bệnh nhân, vì trên thực tế, captopril (chất ức chế enzym chuyển angiotensin) đã gây mất bạch cầu hạt, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận hoặc bệnh mạch máu collagen và dữ liệu hiện có không đủ để chứng minh rằng enalapril không có nguy cơ tương tự.
- Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế ACE đã được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với người không phải da đen, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng enalapril maleat và hydrochlorothiazid cho những bệnh nhân này.

## LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

### Liều dùng

Khoảng liều điều trị thông thường của enalapril maleat là từ 10 – 40 mg/ngày, chia 1 – 2 lần. Liều có hiệu quả của hydroclorothiazid là từ 12,5 – 50 mg/ngày.

Chỉnh liều phụ thuộc vào hiệu quả lâm sàng: Sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 khi liệu pháp đơn trị liệu bằng enalapril maleat hoặc hydroclorothiazid không kiểm soát được huyết áp. Việc tăng liều enalapril maleat, hydroclorothiazid hoặc cả hai phụ thuộc vào hiệu quả điều trị trên lâm sàng. Liều hydroclorothiazid chỉ nên tăng sau khi bắt đầu điều trị 2 – 3 tuần. Liều dùng hàng ngày không nên vượt quá 4 viên Enamigal Plus 5/12,5.

***Liều dùng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:***

*Suy thận*: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có $Cl_{cr}$ > 30 ml/phút/1,73 $m^2$ (nồng độ creatinin huyết thanh ≤ 3 mg/dL hoặc 265 µmol/l). Ở những bệnh nhân suy thận mức độ nặng hơn, thuốc lợi tiểu quai được ưu tiên sử dụng hơn lợi tiểu thiazid, vì vậy không nên dùng enalapril maleat phối hợp với hydroclorothiazid ở nhóm bệnh nhân này.

### Cách dùng

- Dùng đường uống.
- Bệnh nhân không tự ý ngừng thuốc khi chưa hỏi ý kiến bác sĩ.
- Nếu quên dùng thuốc, hãy bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng. Không nên vứt bỏ thuốc vào nước thải hay rác sinh hoạt. Hỏi ý kiến dược sĩ cách bỏ thuốc không sử dụng nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với enalapril, hydroclorothiazid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $Cl_{cr}$ ≤ 30 ml/phút).
- Vô niệu.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến thuốc ức chế enzym chuyển trước đó.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Mẫn cảm với các thuốc có nguồn gốc từ sulfonamid.
- Phụ nữ mang thai ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.
- Suy gan nặng.
- Chống chỉ định sử dụng phối hợp Enamigal Plus 5/12,5 với các chế phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 $m^2$).
- Chống chỉ định phối hợp với chất ức chế neprilysin (ví dụ sacubitril). Không dùng Enamigal Plus 5/12,5 trong vòng 36 giờ trước hoặc sau khi chuyển sang sacubitril/valsartan.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

***Enalapril maleat – Hydroclorothiazid***

- *Hạ huyết áp và mất cân bằng nước - điện giải:* Hạ huyết áp kèm theo triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Ở những bệnh nhân điều trị với Enamigal Plus 5/12,5, hạ huyết áp kèm theo triệu chứng thường có nhiều khả năng xảy ra khi bệnh nhân đang bị mất nước (sử dụng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa). Ở những bệnh nhân này, việc đánh giá nồng độ điện giải trong huyết thanh thường xuyên cần được thực hiện ở các giai đoạn thích hợp. Cần chú ý đặc biệt đến các bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não kèm giảm huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Hạ huyết áp kèm theo triệu chứng đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy tim, có hoặc không có suy thận. Tình trạng này rất có thể xảy ra ở bệnh nhân suy tim mức độ nặng hơn, thể hiện qua việc sử dụng thuốc lợi tiểu quai liều cao, hạ natri huyết hoặc suy thận chức năng. Trường hợp này nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát y tế và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi điều chỉnh liều enalapril/ hydroclorothiazid và/ hoặc thuốc lợi tiểu.
  Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, nếu cần thiết, truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Trường hợp bệnh nhân hạ huyết áp thoáng qua vẫn có thể tiếp tục sử dụng liều tiếp theo và thường không gặp vấn đề gì khi huyết áp tăng trở lại sau khi bù đủ thể tích tuần hoàn.
  Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, khi sử dụng enalapril/ hydroclorothiazid huyết áp có thể giảm thêm. Tác dụng này đã được dự đoán và không phải lý do ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp kèm theo triệu chứng, có thể cần giảm liều và/ hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/ hoặc enalapril.
- *Suy giảm chức năng thận:* Không nên dùng viên kết hợp enalapril maleat/hydroclorothiazid cho những bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr}$ từ 30 – 80 ml/phút) cho đến khi việc hiệu chỉnh liều enalapril riêng lẻ cho thấy sự cần thiết phải dùng viên kết hợp.
  Một số bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh thận không có tiền sử rõ ràng về sự tăng ure và creatinin huyết khi sử dụng đồng thời enalapril với thuốc lợi tiểu. Nên ngưng sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 nếu điều này xảy ra. Tình trạng này làm tăng khả năng hẹp động mạch thận.
  Chống chỉ định sử dụng phối hợp Enamigal Plus 5/12,5 với các chế phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 $m^2$).
- *Tăng kali huyết:* Việc sử dụng phối hợp enalapril và thuốc lợi tiểu liều thấp không loại trừ được khả năng xảy ra tình trạng tăng kali huyết.
- *Lithi:* Thường không khuyến cáo sử dụng phối hợp lithi với enalapril và thuốc lợi tiểu.
- *Tá dược:* Enamigal Plus 5/12,5 có chứa 50,55 mg lactose monohydrat/ viên. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym *Lapp Lactase* hoặc hấp thu kém glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

***Enalapril maleat***

- *Bệnh phì đại cơ tim/ hẹp động mạch chủ:* Tương tự như các thuốc giãn mạch, thuốc ức chế ACE nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân tắc nghẽn đường ra thất trái và hẹp van hai lá và tránh sử dụng trong trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.
- *Suy giảm chức năng thận:* Suy thận đã được báo cáo liên quan đến enalapril và đặc biệt ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận. Nếu được chẩn đoán và điều trị kịp thời, suy thận liên quan đến enalapril có thể hồi phục. Theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết.
- *Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận:* Tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ của creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp, đánh giá cẩn thận và theo dõi chức năng thận.
- *Ghép thận:* Không có dữ liệu về việc sử dụng enalapril ở bệnh nhân mới ghép thận. Không khuyến cáo điều trị với enalapril.
- *Chạy thận nhân tạo:* Chống chỉ định enalapril ở bệnh nhân suy thận cần chạy thận nhân tạo. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân được chạy thận nhân tạo bằng màng high-flux (AN69®) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc thuốc điều trị tăng huyết áp khác.
- *Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):* Sự phối hợp thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc aliskiren đã được chứng minh làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm nguy cơ suy thận cấp). Do đó, không nên ức chế kép RAAS bằng cách kết hợp IEC, ARA II hoặc aliskiren. Tuy nhiên, nếu sự kết hợp là cần thiết, chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và kiểm soát chặt chẽ, thường xuyên chức năng thận, điện giải đồ và huyết áp. Thuốc ức chế enzym chuyển và ARB không nên sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.
- *Suy gan:* Các thuốc ức chế ACE hiếm khi liên quan đến hội chứng khởi đầu với vàng da, ứ mật hoặc viêm gan tiến triển dẫn đến hoại tử gan cấp và tử vong (đôi khi). Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế ACE có vàng da tiến triển hoặc tăng nồng độ enzym gan nên ngưng điều trị thuốc ức chế ACE và được theo dõi y tế thích hợp.
- *Giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt:* Giảm bạch cầu trung tính/ mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc không có các yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu hiếm khi xảy ra. Enalapril nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch máu dạng tự miễn, sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch, điều trị với allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt nếu có tiền sử chức năng thận suy giảm. Một số bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng trong một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh chuyên sâu, nếu enalapril được điều trị ở những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo các dấu hiệu nhiễm trùng.
- *Tăng kali huyết:* Sự tăng nồng độ kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả enalapril. Các yếu tố nguy cơ thúc đẩy tăng kali huyết bao gồm suy thận, suy giảm chức năng thận, độ tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các triệu chứng liên tiếp trong tình trạng mất nước, suy tim mất bù cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali hoặc những bệnh nhân sử dụng các thuốc liên quan đến việc tăng kali huyết (như heparin, co-trimoxazol hoặc trimethoprim/ sulfamethoxazol). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali huyết có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu sử dụng phối hợp enalapril và bất kỳ tác nhân nào để cập ở trên được coi là cần thiết, nên được sử dụng thận trọng và theo dõi kali huyết thanh thường xuyên.
- *Đái tháo đường:* Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc đái tháo đường đường uống hoặc insulin bắt đầu điều trị với thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ nguy cơ hạ đường huyết, đặc biệt trong tháng đầu phối hợp sử dụng.
- *Quá mẫn/ phù mạch:* Phù mạch ở mặt, chân tay, môi, lưỡi, họng và/ hoặc thanh quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, bao gồm enalapril. Điều này có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 ngay lập tức và tiến hành theo dõi thích hợp đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả trong trường hợp chỉ sưng lưỡi nhưng không bị suy hô hấp, bệnh nhân có thể cần được theo dõi kéo dài vì điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đủ.
  Rất hiếm trường hợp tử vong được báo cáo do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù nề lưỡi. Bệnh nhân phù nề lưỡi, họng hoặc thanh quản có thể bị tắc nghẽn đường thở, đặc biệt những người có tiền sử phẫu thuật đường hô hấp. Ở những bệnh nhân này, điều trị thích hợp có thể bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrin 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) và/ hoặc áp dụng nhanh chóng các biện pháp làm thông thoáng đường hô hấp.
  Bệnh nhân da đen sử dụng thuốc ức chế ACE đã được báo cáo có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với bệnh nhân da trắng. Tuy nhiên, nhìn chung, người da đen có nguy cơ bị phù mạch cao hơn.
  Ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc ức chế ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế ACE.
- *Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan:* Chống chỉ định dùng kết hợp viên nén enalapril maleat/hydroclorothiazid với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của viên nén enalapril maleat/hydroclorothiazid không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan và ngược lại.
- *Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế NEP khác (như racecadotril):* Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế NEP khác (như racecadotril) với thuốc ức chế ACE cũng có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Do đó, cần đánh giá cẩn thận lợi ích – nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế NEP (như racecadotril) ở những bệnh nhân đang dùng viên nén enalapril maleat/hydroclorothiazid.
- *Sử dụng đồng thời thuốc ức chế mTOR (ví dụ temsirolimus, sirolimus, everolimus):* Bệnh nhân sử dụng phối hợp với thuốc ức chế mTOR (thụ thể của rapamycin ở động vật có vú) (ví dụ temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ phù nề lưỡi, đường hô hấp có hoặc không có suy hô hấp).
- *Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm liên quan đến côn trùng thuộc bộ cánh màng:* Bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE trong quá trình giải mẫn cảm với nọc độc của côn trùng thuộc bộ cánh màng hiếm khi gây ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách ngưng tạm thời thuốc ức chế ACE trước mỗi lần giải mẫn cảm.
- *Phản ứng mẫn cảm trong quá trình thẩm tách LDL:* Bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE trong quá trình thẩm tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) với dextran sulfat hiếm khi gặp phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách ngưng tạm thời thuốc ức chế ACE trước mỗi lần thẩm tách.
- *Ho:* Ho đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc ức chế ACE. Với đặc điểm, ho khan, dai dẳng và hết hẳn sau khi ngưng điều trị. Ho liên quan đến ức chế ACE có thể được coi là một phần của chẩn đoán phân biệt ho.
- *Phẫu thuật/ Gây mê:* Enalapril ức chế sự hình thành angiotensin II, do đó làm suy giảm khả năng đáp ứng của bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc gây mê bằng tác nhân gây giảm huyết áp tăng cường thông qua hệ thống renin-angiotensin. Hạ huyết áp do cơ chế này có thể được điều chỉnh bằng bổ sung dịch.
- *Phụ nữ mang thai:* Các thuốc ức chế enzym chuyển không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được sử dụng liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã được thiết lập tính an toàn khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Khi phát hiện mang thai, nên ngưng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và nếu thích hợp nên bắt đầu với liệu pháp thay thế.
- *Chủng tộc:* Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển khác, enalapril dường như kém hiệu quả trong việc giảm huyết áp ở người da đen so với các chủng tộc người khác, có thể do quần thể bệnh nhân người da đen tăng huyết áp có tỷ lệ cao nhóm có nồng độ renin thấp.

***Hydroclorothiazid***

- *Độc tính đường hô hấp cấp tính:* Rất hiếm trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng, bao gồm cả hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) được báo cáo sau khi dùng hydroclorothiazid. Phù phổi thường diễn tiến trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydroclorothiazid. Khi khởi phát, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm hô hấp và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ ARDS, nên ngừng Enamigal Plus 5/12,5 và thay thế phương pháp điều trị thích hợp.
  Không nên dùng hydroclorothiazid cho những bệnh nhân có tiền sử ARDS sau khi uống hydroclorothiazid.
- *Suy thận:* Thiazid có thể không phải là thuốc lợi tiểu thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân suy thận và không có hiệu quả khi độ thanh thải creatinin $Cl_{cr}$ ≤ 30 ml/phút (suy thận mức độ trung bình hoặc nặng).
  Giảm thể tích tuần hoàn do giảm natri và mất nước do thuốc lợi tiểu gây ra khi bắt đầu điều trị, dẫn đến giảm mức lọc cầu thận, có thể làm tăng ure và creatinin huyết.
  Suy giảm chức năng thận trong trường hợp này không gây hậu quả ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường nhưng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy thận.
- *Suy gan:* Sử dụng thận trọng thiazid ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển do những thay đổi nhỏ về cân bằng nước – điện giải có thể gây ra hôn mê gan.
- *Ảnh hưởng chuyển hóa và nội tiết:* Thiazid có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Các thuốc điều trị đái tháo đường, bao gồm insulin có thể cần hiệu chỉnh liều. Thiazid có thể làm giảm nồng độ natri, magnesi và kali huyết thanh.
  Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có thể liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazid, tuy nhiên với mức liều 12,5 mg hydroclorothiazid có trong Enamigal Plus 5/12,5 chỉ có ảnh hưởng tối thiểu hoặc không có ảnh hưởng. Ngoài ra, trong các nghiên cứu lâm sàng với mức liều hydroclorothiazid 6 mg cho thấy không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với glucose, cholesterol, triglycerid, natri, magnesi hoặc kali.
  Thiazid có thể làm tăng acid uric huyết và/ hoặc khởi phát bệnh gout. Tác động làm tăng acid uric có thể liên quan đến liều và không có ý nghĩa lâm sàng ở mức liều 6 mg. Ngoài ra, enalapril có thể làm tăng bài tiết acid uric qua nước tiểu và do đó có thể làm giảm tác dụng tăng acid uric huyết của hydroclorothiazid.
  Việc đánh giá thường quy nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong các giai đoạn thích hợp.
  Thiazid (bao gồm hydroclorothiazid) có thể gây mất cân bằng nước – điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm chuyển hóa). Các dấu hiệu cảnh báo của mất cân bằng nước điện giải bao gồm miệng khô, khát, mệt mỏi, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, đau nhức cơ bắp, hạ huyết áp, thiểu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.
  Mặc dù, hạ kali huyết có thể trầm trọng hơn trong quá trình sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, việc sử dụng phối hợp với enalapril có thể làm giảm tác động hạ kali huyết của thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết cao hơn ở các bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh, ở bệnh nhân bổ sung không đủ các chất điện giải và các bệnh nhân điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH.
  Ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài do thuốc hoặc bẩm sinh, hạ kali huyết thúc đẩy sự xuất hiện rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đặc biệt xoắn đỉnh có khả năng gây tử vong, nhất là khi kèm nhịp tim chậm.
  Theo dõi nồng độ kali thường xuyên từ tuần đầu điều trị.
  Khuyến cáo kiểm tra nồng độ natri trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Các liệu pháp lợi tiểu có thể gây hạ natri huyết, đôi khi kèm hậu quả nghiêm trọng. Việc giảm natri huyết ban đầu có thể không có triệu chứng, cần theo dõi thường xuyên và có thể phổ biến hơn ở những nhóm bệnh nhân nguy cơ như người cao tuổi, suy dinh dưỡng và bệnh nhân xơ gan.
  Hạ natri huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phù trong thời tiết nóng. Sự thiếu hụt clorid nói chung ở mức độ nhẹ và thường không cần điều trị.
  Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây ra sự tăng nhẹ calci liên tục trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa calci đã biết. Tăng calci huyết có thể liên quan đến cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng thiazid trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.
  Thiazid đã được chứng minh làm tăng bài tiết magnesi qua nước tiểu, do đó có thể dẫn đến hạ magnesi huyết.
- *Kiểm tra chống doping:* Hydroclorothiazid có trong Enamigal Plus 5/12,5 có thể gây ra phản ứng dương tính với các xét nghiệm trong thử nghiệm chống doping.
- *Quá mẫn:* Ở bệnh nhân đang điều trị với thiazid, phản ứng quá mẫn có thể xảy ra đối bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Sự trầm trọng hơn hoặc kích hoạt Lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thiazid.
- *Ung thư da không phải khối u hắc tố (NMSC):* Sự tăng nguy cơ ung thư da không phải khối u hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)) với sự tăng liều tích lũy hydroclorothiazid đã được quan sát trong hai nghiên cứu dịch tễ học. Các phản ứng mẫn cảm với ánh sáng của hydroclorothiazid có thể là một cơ chế đối với NMSC. Bệnh nhân sử dụng hydroclorothiazid nên được thông báo về nguy cơ NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da có tổn thương mới không và báo cáo kịp thời mọi tổn thương da nghi ngờ. Cần có các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia cực tím. Nếu tiếp xúc, cần bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Tổn thương da nghi ngờ nên được kiểm tra nhanh chóng, có thể bao gồm kiểm tra sinh thiết mô. Việc sử dụng hydroclorothiazid cũng cần được xem xét ở những bệnh nhân đã mắc NMSC trước đó.
- *Trần dịch màng mạch, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng thứ phát:* Sulfonamid hoặc các thuốc dẫn xuất sulfonamid có thể gây ra phản ứng đặc trưng dẫn đến trần dịch màng mạch với khiếm khuyết thị giác, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm sự khởi đầu cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu sử dụng thuốc. Tăng nhãn áp góc đóng cấp tính không được điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Ngưng thuốc càng sớm càng tốt. Có thể cần cân nhắc điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật kịp thời nếu nhãn áp vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ làm gia tăng tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

***Tá dược***

Enamigal Plus 5/12,5 chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, nghĩa là về cơ bản thuốc "không chứa natri".

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

### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

***Các thuốc ức chế enzym chuyển***

Việc sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định sử dụng trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.

Dữ liệu dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các chất ức chế enzym chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng dù nhỏ của nguy cơ dị tật bẩm sinh. Trừ khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển được coi là cần thiết, các bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên sử dụng liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế mà có dữ liệu về tính an toàn đã được thiết lập cho phụ nữ mang thai.

Khi phát hiện mang thai, nên ngưng thuốc ức chế enzym chuyển ngay lập tức và nếu thích hợp nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây ra độc tính trên thai nhi (làm suy giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp và tăng kali máu). Sự thiểu ối ở người mẹ, có lẽ thể hiện cho sự suy giảm chức năng thận của thai nhi, đã xảy ra và dẫn đến sự co rút chi, biến dạng xương sọ và tiến triển giảm sản phổi.

Nếu phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE xảy ra từ ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm thai để kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã từng sử dụng thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

***Hydroclorothiazid***

Kinh nghiệm sử dụng hydroclorothiazid trong thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật không đầy đủ. Hydroclorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydroclorothiazid, việc sử dụng hydroclorothiazid trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến sự tưới máu qua nhau thai và có thể gây ra các ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydroclorothiazid không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân phù mạch thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai mà không có lợi ích với diễn biến của bệnh.

Không nên sử dụng hydroclorothiazid điều trị tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ mang thai trừ trường hợp không có liệu pháp điều trị khác.

### Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

***Enalapril maleat***

Dữ liệu dược động học hạn chế cho thấy có nồng độ rất thấp enalapril trong sữa mẹ. Mặc dù nồng độ này dường như không có bất kỳ ảnh hưởng nào trên lâm sàng, việc sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 trong thời kỳ cho con bú không được khuyến cáo cho trẻ sinh non và vài tuần tuổi sau sinh, do nguy cơ gia đình về ảnh hưởng đến tim mạch và thận và do không có đủ kinh nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp trẻ lớn hơn, việc sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 cho mẹ có thể được cân nhắc nếu việc điều trị này là cần thiết cho người mẹ và đứa trẻ được theo dõi các tác dụng không mong muốn.

***Hydroclorothiazid***

Hydroclorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazid liều cao gây ra tác dụng lợi tiểu mạnh có thể ức chế sự sản xuất sữa mẹ. Không khuyến cáo sử dụng Enamigal Plus 5/12,5 trong thời kỳ cho con bú. Nếu Enamigal Plus 5/12,5 được sử dụng trong thời kỳ cho con bú, nên sử dụng liều thấp nhất có thể.

180x 420 mm

M.S.D.N: 3701634666 - C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
TP. THUẬN AN - T. BÌNH DƯƠNG

TỔNG GIÁM ĐỐC
DS. Trần Đình Hường

https://trungtamthuoc.com/

180 x 420 mm

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

Thuốc có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt và mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

**Tương tác của thuốc**

***Enalapril maleat - Hydroclorothiazid***

- *Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác:* Việc sử dụng đồng thời các thuốc này (ví dụ thuốc chẹn beta, methyldopa, thuốc chẹn kênh calci) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril và hydroclorothiazid. Việc sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp.
- *Lithi:* Việc tăng nồng độ trong huyết thanh có thể đảo ngược và độc tính của lithi đã được báo cáo trong khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế ACE. Việc sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ lithi và tăng nguy cơ độc tính với các thuốc ức chế ACE. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Enamigal Plus 5/12,5 và lithi, nhưng nếu sự phối hợp được chứng minh là cần thiết, nên tiến hành theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi trong huyết thanh.
- *Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2):* Sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) kéo dài có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển và tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Việc sử dụng đồng thời NSAID (bao gồm thuốc ức chế COX-2) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế ACE gây ra tác dụng không mong muốn đến sự tăng kali huyết thanh và có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Những ảnh hưởng này thường có thể phục hồi. Trong một số trường hợp hiếm, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (ví dụ như người cao tuổi hoặc bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn, bao gồm những bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu).
- *Sự ức chế kép hệ thống renin – angiotensin – aldosteron (RAAS):* Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự ức chế kép hệ thống renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến việc các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) có tần suất cao hơn so với việc sử dụng thuốc RAAS đơn độc. Phong tỏa kép nên áp dụng trong các trường hợp riêng lẻ cùng với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

***Enalapril maleat***

- *Thuốc lợi tiểu giữ kali và các chế phẩm bổ sung kali:* Các thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm sự mất kali do tác động lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), các chế phẩm bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali trong huyết thanh. Nếu việc sử dụng đồng thời được chỉ định do hạ kali huyết thanh, các thuốc và chế phẩm này nên được sử dụng thận trọng và theo dõi nồng độ kali huyết thanh thường xuyên.
- *Thuốc lợi tiểu (thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai):* Việc điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích tuần hoàn và có nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril. Các tác dụng hạ huyết áp có thể được giảm thiểu bằng việc ngưng thuốc lợi tiểu hoặc bằng cách bổ sung nước hoặc muối.
- *Thuốc chống trầm cảm ba vòng/ Thuốc chống loạn thần/ Gây mê:* Việc phối hợp đồng thời thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp.
- *Thuốc cường giao cảm:* Có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE.
- *Thuốc điều trị đái tháo đường:* Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc điều trị đái tháo đường (ví dụ insulin, thuốc đái tháo đường đường uống) có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết. Hiện tượng này dường như dễ xảy ra hơn trong những tuần đầu điều trị phối hợp và ở những bệnh nhân suy thận.
- *Rượu:* Làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE.
- *Acid acetyl salicylic, thuốc tan huyết khối và chẹn thụ thể β:* Enalapril có thể sử dụng phối hợp an toàn với acid acetyl salicylic (ở mức liều điều trị tim mạch), thuốc tan huyết khối và chẹn thụ thể β.
- *Muối vàng:* Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo trong một vài trường hợp hiếm khi bệnh nhân điều trị đồng thời với natri aurothiomalat đường tiêm và thuốc ức chế ACE (bao gồm enalapril).
- *Thuốc ức chế thụ thể của rapamycin ở động vật có vú (mTOR):* Bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc ức chế mTOR (ví dụ temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (xem phần ***"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"***).
- *Co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol):* Bệnh nhân dùng đồng thời co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol) có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết.
- *Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch:* Chống chỉ định dùng đồng thời với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với các thuốc ức chế NEP khác (như racecadotril), thuốc ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.
- *Cyclosporin:* Tăng kali máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với cyclosporin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh.
- *Heparin:* Tăng kali máu có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với heparin. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

***Hydroclorothiazid***

- *Thuốc giãn cơ không khử cực:* Thiazid có thể làm tăng đáp ứng với tubocurarin.
- *Rượu, barbiturat, thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc chống trầm cảm:* Hạ huyết áp tư thế đứng có thể xảy ra.
- *Thuốc điều trị đái tháo đường (đường uống và insulin):* Có thể cần điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường. Thiazid có thể ảnh hưởng đến khả năng dung nạp glucose. Thận trọng khi dùng metformin do nguy cơ nhiễm toan lactic do suy thận chức năng liên quan hydroclorothiazid có thể xảy ra.
- *Cholestyramin và nhựa colestipol:* Hấp thu hydroclorothiazid có thể bị giảm khi dùng cùng nhựa trao đổi anion. Liều đơn cholestyramin hoặc nhựa colestipol gắn với hydroclorothiazid và làm giảm sự hấp thu qua đường tiêu hóa của hydroclorothiazid lần lượt tương ứng lên tới 85% hoặc 43%.
- *Glycosid digitalis:* Hạ kali huyết có thể trở nên nhạy cảm hoặc làm tăng cường đáp ứng của tim đối với các tác động độc hại của digitalis (ví dụ tăng kích thích tâm thất).
- *Amphotericin B (đường tiêm), corticosteroid, ACTH:* Làm giảm nồng độ chất điện giải, đặc biệt hạ kali huyết.
- *Thuốc lợi tiểu thải kali (furosemid), carbenoxolon hoặc lạm dụng thuốc nhuận tràng:* Hydroclorothiazid có thể làm tăng sự mất kali và/ hoặc magnesi.
- *Amin co thắt (ví dụ noradrenalin):* Tác dụng của amin co thắt có thể bị giảm.
- *Thuốc ức chế phân bào (ví dụ cyclophosphamid, methotrexat):* Thiazid có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tủy xương.
- *Thuốc điều trị bệnh gout (probenecid, sulfinpyrazon và allopurinol):* Có thể cần điều chỉnh liều thuốc điều trị bệnh gout vì hydroclorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon. Dùng đồng thời với thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn với allopurinol.
- *Thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropin, biperiden):* Tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.
- *Salicylat:* Hydroclorothiazid có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của salicylat liều cao trên hệ thần kinh trung ương.
- *Methyldopa:* Các trường hợp thiếu máu tán huyết khi dùng đồng thời hydroclorothiazid và methyldopa đã được báo cáo.
- *Cyclosporin:* Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric huyết và các biến chứng của gout.
- *Thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh và tăng khoảng QT:* Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh và điện tâm đồ khi phối hợp enalapril/ hydroclorothiazid với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh (ví dụ glycosid tim và thuốc chống loạn nhịp) và với các thuốc sau làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh, bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp, do hạ kali huyết là yếu tố dẫn đến xoắn đỉnh (nhịp thất nhanh):
  + Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia (ví dụ: quinidin, hydroquinidin, disopyramid, procainamid).
  + Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III ( ví dụ: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
  + Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ: thioridazin, clorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
  + Thuốc khác (ví dụ: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).
- *Muối calci và vitamin D:* Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci trong huyết thanh do giảm bài tiết. Theo dõi nồng độ calci huyết và điều chỉnh liều lượng calci khi cần bổ sung calci.
- *Tương tác với các xét nghiệm sinh học:* Do tác động lên chuyển hóa calci, thiazid có thể gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến giáp.
- *Carbamazepin:* Nguy cơ hạ natri huyết có triệu chứng. Theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng.
- *Thuốc cản quang chứa iod:* Trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận cấp, đặc biệt khi dùng liều lớn thuốc cản quang chứa iod. Nên bù nước trước đó.
- *Trẻ em:* Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

**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

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000) và rất hiếm gặp (ADR ≤ 1/10.000). Trong mỗi nhóm, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

- *Máu và hệ bạch huyết:* Thiếu máu (bao gồm thiếu máu bất sản và tan huyết) (ít gặp). Giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy, giảm toàn thể huyết cầu, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn (hiếm gặp).
- *Hệ nội tiết:* Hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH) (không rõ tần suất).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Hạ kali huyết, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric huyết (thường gặp). Hạ đường huyết, hạ natri huyết, bệnh gout** (ít gặp). Tăng đường huyết (hiếm gặp). Tăng calci huyết (rất hiếm gặp).
- *Tâm thần:* Trầm cảm (thường gặp). Mất ngủ, căng thẳng, giảm ham muốn tình dục * (ít gặp). Mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ (hiếm gặp).
- *Hệ thần kinh:* Chóng mặt (rất thường gặp). Nhức đầu, ngất, thay đổi vị giác (thường gặp). Lú lẫn, buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt (ít gặp). Bại liệt (do hạ kali huyết) (hiếm gặp).
- *Thị giác:* Mờ mắt (rất thường gặp). Tràn dịch màng mạch (không rõ tần suất).
- *Thính giác và mê đạo:* Ù tai (ít gặp).
- *Tim:* Rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh (thường gặp). Đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim có thể thứ phát ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem phần *"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*) (ít gặp). Hội chứng Raynaud (hiếm gặp).
- *Mạch máu:* Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng (thường gặp). Đỏ bừng mặt, tai biến mạch máu não* có thể thứ phát ở những bệnh nhân có nguy cơ cao (xem phần *"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*) (ít gặp). Hội chứng Raynaud (hiếm gặp).
- *Hô hấp, ngực và trung thất:* Ho (rất thường gặp). Khó thở (thường gặp). Sổ mũi, đau họng, khàn giọng, co thắt phế quản/ hen phế quản (ít gặp). Viêm phổi, suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi), viêm mũi, viêm phế quản dị ứng/ viêm phổi bạch cầu ưa acid (hiếm gặp). Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) (rất hiếm gặp).
- *Tiêu hóa:* Buồn nôn (rất thường gặp). Tiêu chảy, đau bụng (thường gặp). Tắc ruột, viêm tụy, nôn mửa, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày, đầy hơi * (ít gặp). Viêm loét miệng, viêm lưỡi (hiếm gặp). Phù mạch máu ở ruột (rất hiếm gặp).
- *Gan mật:* Suy gan, hoại tử gan (có thể gây tử vong), viêm gan – viêm tế bào gan hoặc ứ mật, vàng da, viêm túi mật (đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử sỏi mật) (hiếm gặp).
- *Da và mô dưới da:* Phát ban, quá mẫn, phù mạch: phù mạch thần kinh ở mặt, chi, môi, lưỡi, hong và/ hoặc thanh quản đã được báo cáo (thường gặp). Đổ mồ hôi, ngứa, nổi mề đay, rụng tóc (ít gặp). Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hội chứng hoại tử da nhiễm độc, ban xuất huyết, lupus ban đỏ hệ thống, đỏ da toàn thân, bệnh bọng nước tự miễn (hiếm gặp). Một phức hợp triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một vài hoặc tất cả những triệu chứng sau đây: sốt, viêm tĩnh mạch, viêm mạch, đau cơ, viêm khớp, ANA dương tính, tăng ESR, tăng bạch cầu ưa acid và tăng bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện ngoài da khác có thể xảy ra (không rõ tần suất).
- *Cơ xương và mô liên kết:* Chuột rút ** (thường gặp). Đau khớp* (ít gặp).
- *Thận và hệ tiết niệu:* Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu (ít gặp). Thiểu niệu, viêm thận kẽ (hiếm gặp).
- *Sinh sản và tuyến vú:* Liệt dương (ít gặp). Vú to ở nam giới (hiếm gặp).
- *Rối loạn toàn thân:* Suy nhược (rất thường gặp). Đau ngực, mệt mỏi (thường gặp). Khó chịu, sốt (ít gặp).
- *Xét nghiệm:* Tăng kali huyết, tăng creatinin huyết thanh (thường gặp). Tăng urê huyết, hạ natri huyết (ít gặp). Tăng enzym gan, tăng bilirubin huyết thanh (hiếm gặp).

* Chỉ gặp khi sử dụng liều hydroclorothiazid 12,5 mg và 25 mg.

** Thường gặp tác dụng không mong muốn chuột rút ở liều 12,5 mg và 25 mg hydroclorothiazid và ít gặp ở liều 6 mg.

***Các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến hydroclorothiazid:***

- *Nhiễm trùng:* Nhiễm trùng tuyến nước bọt.
- *Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang, polyp):* Ung thư da không phải khối u hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy) (không rõ tần suất).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Glucose niệu.
- *Hệ thần kinh:* Choáng váng.
- *Mô và mô dưới da:* Sốc phản vệ.

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- **Triệu chứng:**

***Enalapril maleat***

Triệu chứng quá liều nổi bật nhất đã được báo cáo cho đến nay là tụt huyết áp, khởi phát trong 6 giờ sau khi dùng. Các triệu chứng liên quan đến việc quá liều các thuốc ức chế ACE bao gồm sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho. Nồng độ enalapril trong huyết thanh cao hơn lần lượt 100 và 200 lần so với bình thường sau khi uống liều enalapril maleat tương ứng là 300 mg và 440 mg.

***Hydroclorothiazid***

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất được quan sát thấy gây ra bởi sự mất các chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri huyết) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu phối hợp với digitalis, hạ kali huyết có thể làm rối loạn nhịp tim.

Bên cạnh tác dụng lợi tiểu, quá liều thiazid có thể gây ra các mức độ ngủ gà khác nhau và tiến triển đến hôn mê trong vòng vài giờ kèm theo sự suy giảm chức năng hô hấp và tim mạch và không có bằng chứng về sự thay đổi điện giải trong huyết thanh hoặc mất nước. Cơ chế gây suy nhược thần kinh trung ương do thiazid chưa được hiểu rõ.

Đã có báo cáo về kích ứng dạ dày và tăng urê huyết và thay đổi điện giải đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Từ quan điểm lâm sàng, có thể xảy ra buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, lú lẫn, đa niệu hoặc thiểu niệu cho đến vô niệu (do giảm thể tích tuần hoàn).

- **Cách xử trí:** Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều enalapril/ hydroclorothiazid. Điều trị bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nên ngưng dùng Enamigal Plus 5/12,5 và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp đề xuất bao gồm gây nôn, sử dụng than hoạt tính và thuốc nhuận tràng nếu mới sử dụng Enamigal Plus 5/12,5, đồng thời điều trị mất nước, mất cân bằng điện giải và hạ huyết áp bằng các quy trình đã được thiết lập.

***Enalapril maleat***

Liệu pháp điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu tụt huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế chống sốc. Nếu có sẵn, tiêm angiotensin II và/ hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamin có thể được xem xét. Nếu thời điểm sử dụng gần, tiến hành các biện pháp đào thải enalapril maleat (ví dụ gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat). Enalapril có thể được thải trừ khỏi tuần hoàn chung bằng chạy thận nhân tạo. Máy tạo nhịp được chỉ định cho bệnh nhân nhịp tim chậm kháng thuốc. Dấu hiệu đáng lưu ý bao gồm nồng độ các chất điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh nên được theo dõi liên tục.

***Hydroclorothiazid***

Các biện pháp điều trị ban đầu bao gồm loại bỏ nhanh chóng hydroclorothiazid bằng cách rửa dạ dày và/ hoặc sử dụng than hoạt tính, sau đó tiến hành cân bằng chất điện giải.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Phân loại dược lý:** Thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc lợi tiểu.

**Mã ATC:** C09 BA02.

**Cơ chế tác dụng**

***Enalapril maleat***

Enalapril là một chất ức chế enzym chuyển đổi (ACE) của angiotensin I thành angiotensin II, là một chất gây co mạch và kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron.

Ức chế ACE lúc đầu làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương và hậu quả là huyết áp có thể bị giảm một phần do giảm co mạch. Sự giảm angiotensin II này làm hoạt tính renin trong huyết tương (PRA = plasma renin activity) tăng và làm giảm tiết aldosteron. Bằng cách làm giảm sản xuất angiotensin II tại chỗ, thuốc ức chế ACE có thể làm giảm trương lực của thành mạch bằng cách làm giảm co mạch trực tiếp do angiotensin II và/ hoặc làm tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm do angiotensin II. Bằng cách ức chế angiotensin II, các thuốc ức chế ACE có thể tác động đến giải phóng và hấp thu catecholamin ở các dây thần kinh noradrenergic và/ hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các chất co mạch. ACE cũng giáng hóa chất giãn mạch bradykinin, ức chế ACE có thể gây tích lũy bradykinin trong huyết tương hoặc mô, kết quả là giãn mạch.

Enalapril làm giảm huyết áp ở người 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. Tác dụng hạ huyết áp của enalapril cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân có nồng độ renin thấp hoặc bình thường. Enalapril thể hiện hoạt tính thông qua chất chuyển hóa hoạt động – enalaprilat.

Ở người đái tháo đường, enalapril làm giảm bài tiết protein niệu. Enalapril cũng làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp kèm hoặc không kèm đái tháo đường. Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

***Hydroclorothiazid***

Hydroclorothiazid là thuốc lợi tiểu nhóm thiazid hoạt động bằng cách ức chế tái hấp thu natri ở ống lượn xa, làm tăng bài tiết natri và clorid và kéo theo nước, các ion khác là kali và magnesi, còn calci thì giảm do đó gây ra tác dụng lợi tiểu và hạ huyết áp.

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

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

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phối hợp enalapril và hydroclorothiazid với các mức liều khác nhau ảnh hưởng nhỏ hoặc không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của hai chất.

***Enalapril maleat***

- **Hấp thu:** Enalapril sau khi uống được hấp thu nhanh chóng, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trong vòng 1 giờ. Dựa trên nồng độ còn lại trong nước tiểu, mức độ hấp thu enalapril từ đường uống trung bình khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
- **Phân bố:** Sau khi hấp thu, enalapril đường uống được thủy phân nhanh chóng và rộng rãi thành enalaprilat – một chất ức chế enzym chuyển angiotensin mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được từ 3 – 4 giờ sau khi uống một liều enalapril maleat. Thời gian bán thải hiệu quả để tích lũy sau khi dùng nhiều liều enalapril là 11 giờ. Ở người có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat đạt trạng thái ổn định sau 4 ngày điều trị. Trong khoảng liều điều trị, không quá 60% enalapril liên kết với protein huyết tương. Enalapril qua hàng rào nhau thai và phân bố vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ.
- **Chuyển hóa:** Ngoại trừ chuyển hóa thành enalaprilat, không có bằng chứng về chuyển hóa đáng kể của enalapril.
- **Thải trừ:** Enalapril được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng enalaprilat (40% liều dùng) và dạng nguyên vẹn (khoảng 20%). Thải trừ enalapril chủ yếu là thận. Độ thanh thải của enalapril là 62 ml/phút. Thời gian bán thải để tích lũy enalaprilat sau nhiều lần uống enalapril maleat là 11 giờ.

***Dược động học của enalapril maleat trên những đối tượng lâm sàng đặc biệt:***

- *Suy thận:* Sự phơi nhiễm của enalapril và enalaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 40 – 60 ml/phút), AUC ở trạng thái ổn định của enalaprilat cao hơn xấp xỉ 2 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi dùng liều 5 mg x 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút), AUC tăng lên khoảng 8 lần, đồng thời thời gian bán thải của enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril bị kéo dài và thời gian đạt trạng thái ổn định chậm lại. Có thể loại bỏ enalaprilat khỏi tuần hoàn bằng thẩm phân máu. Độ thanh thải của dịch thẩm phân là 62 ml/phút.
- *Phụ nữ cho con bú:* Sau khi sử dụng liều đơn 20 mg đường uống trên 5 phụ nữ sau sinh, nồng độ đỉnh trung bình của enalapril trong sữa mẹ là 1,7 µg/L (khoảng giá trị từ 0,54 – 5,9 µg/L) sau 4 – 6 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình của enalaprilat trong sữa mẹ là 1,7 µg/L (khoảng giá trị từ 1,2 – 2,3 µg/L). Nồng độ đỉnh đạt được tại các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 24 giờ. Sử dụng dữ liệu nồng độ hoạt chất trong sữa mẹ, lượng tối đa ước tính của trẻ bú mẹ hoàn toàn là khoảng 0,16% liều hàng ngày điều chỉnh theo cân nặng của mẹ. Một người phụ nữ uống 10 mg enalapril hàng ngày trong vòng 11 tháng có nồng độ đỉnh trong sữa của enalapril là 2 µg/L sau 4 giờ sử dụng và 0,75 µg/L khoảng 9 giờ sau khi sử dụng. Tổng nồng độ enalapril và enalaprilat đo được trong sữa mẹ trong vòng 24 giờ lần lượt là 1,44 µg/L và 0,63 µg/L. Nồng độ enalaprilat trong sữa mẹ không phát hiện được (< 0,2 µg/L) 4 giờ sau khi sử dụng liều đơn enalapril 5mg trên 1 người mẹ và 10 mg trên 2 người mẹ; nồng độ enalapril không được xác định.

***Hydroclorothiazid***

- **Hấp thu:** Sự hấp thu hydroclorothiazid qua đường uống tương đối nhanh. Sinh khả dụng của hydroclorothiazid thay đổi từ 60 – 80%. Thời gian đạt nồng độ đỉnh ($T_{max}$) thay đổi trong khoảng từ 1,5 – 5 giờ, trung bình khoảng 4 giờ.
- **Phân bố:** 40% hydroclorothiazid liên kết với protein huyết tương. Thời gian bán thải của hydroclorothiazid ở người nhịn ăn được báo cáo từ 5 – 15 giờ.
- **Thải trừ:** Hydroclorothiazid được thải trừ nhanh qua thận và bài tiết dưới dạng không đổi (> 95%) qua nước tiểu. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ.

***Dược động học của hydroclorothiazid trên những đối tượng lâm sàng đặc biệt:***

- *Bệnh thận và tim:* Độ thanh thải hydroclorothiazid qua thận giảm và thời gian bán thải tăng.
- *Người cao tuổi:* Độ thanh thải hydroclorothiazid qua thận giảm, thời gian bán thải tăng, nồng độ đỉnh của hydroclorothiazid trong huyết tương tăng.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03/05/10 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al – Al.

## BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

## HẠN DÙNG

24 tháng (kể từ ngày sản xuất).

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HASAN

Cơ sở sản xuất

NHÀ MÁY 2 CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM

Lô F, Đường số 5, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam