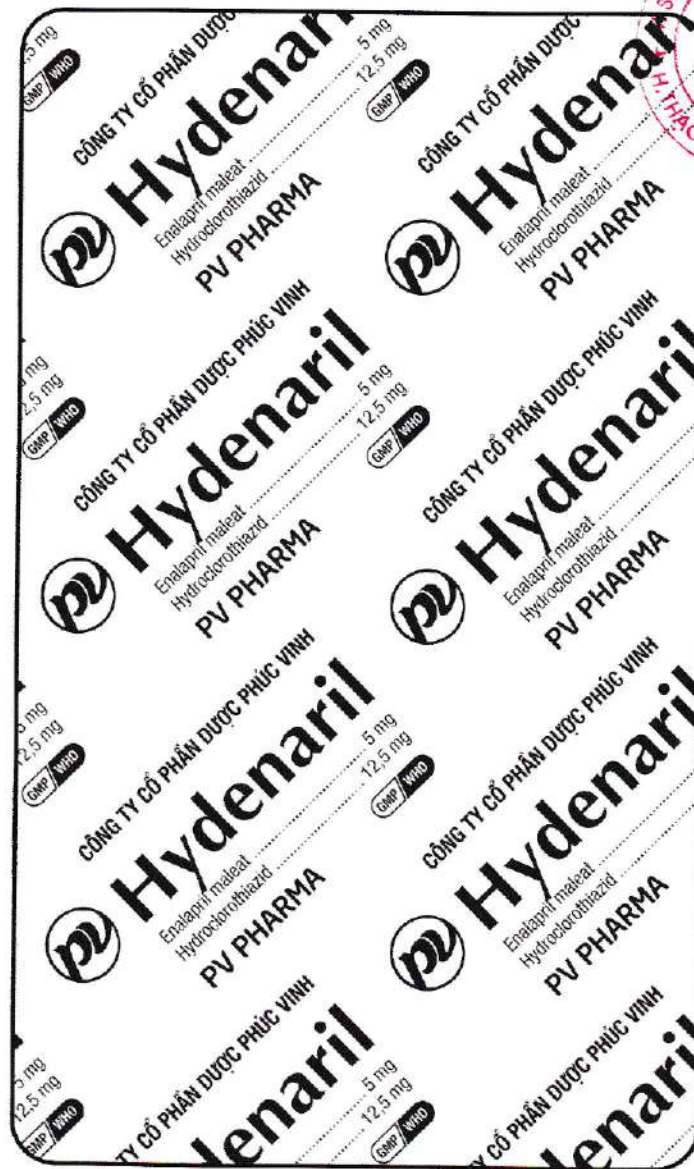


VỈ NHÔM HYDENARIL



In 1 màu



Số lô, hạn dùng được dập nổi bằng nhiệt của máy ép vỉ trên màng nhôm (mặt trước của vỉ thuốc)



Lô CN4 - 0.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã Phùng Xá,
huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Enalapril maleat 5 mg

Hydenariil

Rx Thuốc kê đơn



Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

PV PHARMA

5 VỈ X 10 VIÊN NÉN

Hydenaril
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

135/85 mmHg

GMP WHO



CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:	Tiêu chuẩn: TCCS SĐK:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.	Số lô SX:
ĐẠO QUẢN:	NSX:
Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.	HD:



Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

PV PHARMA

5 VỈ X 10 VIÊN NÉN

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:

Enalapril maleat	5 mg
Hydrochlorothiazid	12,5 mg

Tá dược vừa đủ 1 viên.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHỨC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Cai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583

135/85 mmHg

GMP WHO

Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

PV PHARMA

6 VI X 10 VIÊN NÉN

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Tà được vừa đủ 1 viên.

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
 Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã Phùng Xá,
 huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583



Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

PV PHARMA

10 VÍ X 10 VIÊN NÉN

Hydenaril
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

135/85 mmHg

GMP WHO

CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:	Tiêu chuẩn: TCCS SĐK:
Xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.	Số lô SX:
BẢO QUẢN:	NSX:
Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.	HD:



Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

PV PHARMA

10 VÍ X 10 VIÊN NÉN

Hydenaril
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg

135/85 mmHg

GMP WHO

THÀNH PHẦN:	<i>Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đã xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</i>
Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:	Sản xuất tại:
Enalapril maleat 5 mg	CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Hydrochlorothiazid 12,5 mg	Lô CN4 - 6/2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai, xã Phùng Xá,
Tả được vừa đủ 1 viên.	huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội. / Tel: 0243 5596583



THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
Tá được vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024 35596583



Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg



PV PHARMA

LỖ 50 VIÊN NÉN

**CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG,
CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG
TIN KHÁC:**

Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Tiêu chuẩn: TCCS

SDK:

Số lô SX:

NSX:

HD:





THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
Tá được vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
Xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024 35596583

Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg



PV PHARMA

LỘ 60 VIÊN NÉN



**CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG,
CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG
TIN KHÁC:**

Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tầm tay trẻ em.*

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

**Tiêu chuẩn: TCCS
SĐK:**

Số lô SX:

NSX:

HD:





THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén HYDENARIL có chứa:
Enalapril maleat 5 mg
Hydrochlorothiazid 12,5 mg
Tá được vừa đủ 1 viên.

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH
Lô CN4 - 6.2 KCN Thạch Thất - Quốc Oai,
Xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, TP. Hà Nội.
Tel: 024 35596583

Rx Thuốc kê đơn

Hydenaril

Enalapril maleat 5 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg



PV PHARMA

LỌ 100 VIÊN NÉN

**CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG,
CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG
TIN KHÁC:**

Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Tiêu chuẩn: TCCS

SĐK:

Số lô SX:

NSX:

HD:





HYDENARIL

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén **HYDENARIL** có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Enalapril maleat..... 5 mg

Hydrochlorothiazid..... 12,5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, natri bicarbonat, crospovidon, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt phẳng trơn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh tăng huyết áp.

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

Khi sử dụng **HYDENARIL**, cần cân nhắc đến thực tế là captopril, một chất ức chế enzym chuyển angiotensin khác, đã gây chứng mất bạch cầu hạt, đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận hoặc có bệnh mạch máu tạo keo, và các dữ liệu hiện có là không đủ để chứng minh rằng enalapril không có rủi ro tương tự.

Khi cân nhắc sử dụng **HYDENARIL**, cần lưu ý rằng bệnh nhân bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin đã được báo cáo có tỉ lệ phù mạch cao hơn so với các chủng tộc khác.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Enalapril và hydrochlorothiazid là các thuốc hiệu quả trong điều trị bệnh tăng huyết áp. Khoảng liều thông thường của enalapril là 10 – 40 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần/ngày; hydrochlorothiazid có hiệu quả ở liều từ 12,5 – 50 mg/ngày. Tác dụng phụ của enalapril nói chung là hiếm gặp và rõ ràng là độc lập với liều; tác dụng phụ của hydrochlorothiazid là một tổ hợp của các hiện

tương phụ thuộc liều (chủ yếu là hạ kali máu) và không phụ thuộc liều (ví dụ như viêm tụy), trong đó tác dụng phụ thuộc vào liều phổ biến hơn tác dụng phụ không phụ thuộc liều. Điều trị bằng bất kỳ phối hợp nào của enalapril và hydrochlorothiazid sẽ dẫn đến cả hai nhóm tác dụng phụ không phụ thuộc liều, nhưng việc bổ sung enalapril trong các thử nghiệm lâm sàng đã làm giảm tình trạng hạ kali máu thường thấy khi dùng thuốc lợi tiểu. Để giảm thiểu các tác dụng phụ không phụ thuộc liều, thường chỉ nên bắt đầu phác đồ phối hợp sau khi bệnh nhân không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn với đơn trị liệu.

Điều chỉnh liều theo hiệu quả lâm sàng:

Bệnh nhân có huyết áp không được kiểm soát tốt với cả enalapril hoặc hydrochlorothiazid đơn trị liệu có thể dùng dạng kết hợp enalapril maleat/hydrochlorothiazid. Việc tăng thêm liều enalapril, hydrochlorothiazid hoặc cả hai phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Không nên tăng liều hydrochlorothiazid cho đến khi bệnh nhân đã dùng thuốc được 2 – 3 tuần. Nói chung, bệnh nhân không cần dùng liều vượt quá 20 mg enalapril hoặc 50 mg hydrochlorothiazid. Liều hàng ngày không được vượt quá 4 viên nén HYDENARIL.

Liệu pháp thay thế: Viên nén HYDENARIL có thể được dùng để thay thế cho hai chế phẩm riêng biệt của enalapril và hydrochlorothiazid với mức liều tương đương.

Sử dụng ở đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Thiazid có thể không phải là thuốc lợi tiểu thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân suy thận và không có tác dụng khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (bệnh nhân suy thận vừa và nặng).

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 30 ml/phút và < 80 ml/phút, HYDENARIL chỉ nên được sử dụng sau khi đã dò liều cho từng thành phần riêng rẽ.

Người cao tuổi: Trong các nghiên cứu lâm sàng, hiệu quả và khả năng dung nạp của enalapril maleat và hydrochlorothiazid, khi được dùng đồng thời, là tương tự như nhau giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của phối hợp enalapril maleat/hydrochlorothiazid chưa được thiết lập ở đối tượng trẻ em.

Cách dùng

Dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc và các dẫn chất sulfonamid khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch do điều trị với thuốc ức chế ACE; bệnh nhân phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Người mắc chứng vô niệu; người bị hẹp động mạch thận.

Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối thai kỳ.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/phút).

Phối hợp với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($Cl_{Cr} < 60$ ml/phút/1,73m²).

Phối hợp với chất ức chế neprilysin (ví dụ sacubitril) do tăng nguy cơ phù mạch. Không sử dụng thuốc này trong vòng 36 giờ khi chuyển đổi từ hoặc sang sacubitril/valsartan, một thuốc chứa chất ức chế neprilysin.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Enalapril maleat - Hydrochlorothiazid

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải

Hạ huyết áp có triệu chứng hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân tăng huyết áp không phức tạp, nhưng thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị giảm thể tích dịch (ví dụ do sử dụng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn ói). Xét nghiệm điện giải đồ nên được thực hiện thường xuyên trong những khoảng thời gian thích hợp ở những bệnh nhân này. Cần chú ý đặc biệt đến những bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, mà hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não. Ở bệnh nhân tăng huyết áp bị suy tim, có hoặc không có kèm theo suy thận, hạ huyết áp có triệu chứng đã được quan sát thấy. Điều này rất dễ xảy ra ở những bệnh nhân bị suy tim mức độ nặng hơn (thể hiện qua việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai), hạ natri máu hoặc suy chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ bất cứ khi nào điều chỉnh liều HYDENARIL và/hoặc thuốc lợi tiểu. Các cân nhắc tương tự có thể áp dụng cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, mà hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa, và nếu cần thiết, nên truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Phản ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định với các liều tiếp theo, liều tiếp theo thường được dùng mà không gặp trở ngại gì một khi huyết áp tăng lên sau khi tăng thể tích máu.

Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, có thể làm giảm thêm huyết áp toàn thân khi dùng HYDENARIL. Tác dụng này được dự đoán trước và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp trở nên có triệu chứng, có thể cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc HYDENARIL.

Suy giảm chức năng thận

Suy thận đã được báo cáo có liên quan đến enalapril, chủ yếu ở những bệnh nhân có kèm bệnh suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn (bao gồm cả hẹp động mạch thận). Nếu được phát hiện sớm và điều trị thích hợp, tình trạng suy thận có thể được phục hồi.

HYDENARIL không nên được sử dụng cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{Cr} < 80$ ml/phút và > 30 ml/phút) cho đến khi việc chỉnh liều enalapril cho thấy sự cần thiết của liều lượng có trong công thức này.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp không có bệnh thận rõ ràng từ trước đã xuất hiện tình trạng tăng urea và creatinin huyết thanh khi enalapril được sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Nếu điều này xảy ra, nên ngừng điều trị bằng HYDENARIL. Tình trạng này sẽ làm tăng khả năng xảy ra hẹp động mạch thận tiềm ẩn.

Phong tỏa kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế ACE với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ các tác dụng có hại như hạ huyết áp, tăng kali máu, suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó việc phong tỏa kép RAAS bằng cách sử dụng phối hợp các thuốc kể trên là không được khuyến cáo.

Trong trường hợp thật sự cần thiết, việc phong tỏa kép RAAS chỉ nên được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ, thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.

Các thuốc ức chế ACE và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II không được dùng kết hợp ở bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Tăng kali máu

Kết hợp enalapril và liều thấp thuốc lợi tiểu không thể loại trừ khả năng xảy ra tăng kali máu (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc – Enalapril maleat – Tăng kali máu*).

Lithi

Phối hợp lithi với enalapril và thuốc lợi tiểu thường không được khuyến cáo.

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trên mỗi viên nén, do đó có thể xem như không có natri.

Đối tượng trẻ em

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

Enalapril maleat

Hẹp động mạch chủ / Bệnh phì đại cơ tim

Giống như tất cả các thuốc giãn mạch, thuốc ức chế ACE nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn van và đường ra thất trái, và tránh sử dụng trong các trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Suy giảm chức năng thận

Suy thận đã được báo cáo có liên quan đến enalapril, chủ yếu ở những bệnh nhân có kèm bệnh suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn (bao gồm cả hẹp động mạch thận). Nếu được phát hiện sớm và điều trị thích hợp, tình trạng suy thận có thể được phục hồi.

Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đến một thận hoạt động đơn lẻ được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhẹ 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, chỉnh liều cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Việc sử dụng enalapril không được chỉ định ở những bệnh nhân cần lọc máu do suy thận. Các phản ứng kiểu phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân lọc máu với màng lọc thông lượng cao (ví dụ AN 69) và được điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc sử dụng một loại màng thẩm tách khác hoặc một nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng enalapril ở bệnh nhân mới được ghép thận. Do đó, điều trị bằng enalapril không được khuyến khích.

Suy gan

Hiếm khi, thuốc ức chế ACE có liên quan đến một hội chứng mà bắt đầu bằng triệu chứng vàng da tắc mật hoặc viêm gan, sau đó tiến triển thành hoại tử gan tối cấp và đôi khi gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế ACE mà bị vàng da hoặc men gan tăng cao rõ rệt nên ngưng thuốc và được theo dõi y tế thích hợp.

Giảm bạch cầu hạt trung tính / Mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu hạt trung tính / Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc không có yếu tố phức tạp khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Enalapril nên được sử dụng cực kỳ thận trọng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, đang điều trị với allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố

phức tạp này, đặc biệt là nếu kèm theo tình trạng suy thận. Một số bệnh nhân này đã bị nhiễm trùng nặng, mà trong một vài trường hợp không đáp ứng với điều trị kháng sinh tích cực. Nếu enalapril được sử dụng cho những bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Tăng kali máu

Tăng kali máu đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả enalapril. Các yếu tố nguy cơ bao gồm suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi tác (> 70 tuổi), đái tháo đường, các tình trạng liên quan, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren, hoặc amilorid), sản phẩm bổ sung kali hoặc muối chứa kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác có liên quan đến tăng kali máu (ví dụ: heparin, các thuốc chứa trimethoprim như cotrimoxazol). Việc sử dụng các sản phẩm bổ sung kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, muối chứa kali, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali máu, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây ra rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời enalapril và bất kỳ thuốc nào nêu trên được cho là phù hợp, thì nên sử dụng chúng một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Hạ đường huyết

Những bệnh nhân đái tháo đường đang được điều trị bằng thuốc uống chống đái tháo đường hoặc insulin khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế ACE nên được thông báo để theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ đường huyết, đặc biệt là trong tháng đầu tiên điều trị kết hợp.

Quá mẫn / Phù mạch thần kinh

Phù mạch ở mắt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, kể cả enalapril maleat. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng dùng HYDENARIL ngay lập tức và tiến hành theo dõi thích hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi cho bệnh nhân ra về. Ngay cả trong những trường hợp chỉ sưng lưỡi mà không bị suy hô hấp, bệnh nhân có thể cần theo dõi kéo dài vì điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đủ.

Các trường hợp tử vong đã được báo cáo, dù rất hiếm, do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Những bệnh nhân có liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng bị tắc nghẽn đường thở, đặc biệt là những người có tiền sử phẫu thuật đường thở. Trong những trường hợp này, các biện pháp điều trị thích hợp, có thể bao gồm tiêm dưới da

dung dịch epinephrin 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp bảo đảm đường thở cho bệnh nhân, nên được thực hiện nhanh chóng.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế ACE đã được báo cáo có tỉ lệ phù mạch cao hơn người da trắng. Tuy nhiên, nhìn chung có vẻ như người da đen có nguy cơ bị phù mạch cao hơn.

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

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

Bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế neprilysin (ví dụ sacubitril, racecadotril) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch (xem phần *Tương tác thuốc*). Chống chỉ định phối hợp enalapril với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của enalapril. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, thì liệu pháp enalapril không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Phản ứng kiểu phản vệ khi giải mẫn cảm với Hymenoptera

Hiếm khi, bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE trong quá trình giải mẫn cảm với nọc độc hymenoptera đã gặp phải những phản ứng kiểu phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách tạm thời ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE trước mỗi lần giải mẫn cảm.

Phản ứng kiểu phản vệ khi lọc tách LDL

Hiếm khi, bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE khi lọc tách lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-apheresis) với dextran sulfat đã gặp phải những phản ứng kiểu phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách tạm thời ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE trước mỗi lần lọc tách.

Ho

Ho là tác dụng phụ phổ biến nhất khi sử dụng thuốc ức chế ACE với các đặc trưng là ho khan, dai dẳng và biến mất khi ngưng sử dụng thuốc. Cần lưu ý trong chẩn đoán phân biệt giữa ho do sử dụng thuốc ức chế ACE và ho thông thường.

Phẫu thuật/Gây mê

Ở những bệnh nhân phải trải qua đại phẫu thuật hoặc đang trong quá trình gây mê với các tác nhân có thể làm giảm huyết áp, enalapril có thể ngăn chặn sự hình thành angiotensin II, do đó ảnh hưởng đến khả năng bù đắp huyết áp thông qua hệ renin-angiotensin. Nếu hạ huyết áp xảy ra theo cơ chế này, tình trạng có thể được khắc phục bằng cách bù dịch, làm tăng thể tích tuần hoàn.

Phụ nữ có thai

Không nên sử dụng thuốc ức chế ACE trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế ACE được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và sử dụng liệu pháp thay thế nếu thích hợp.

Sự khác biệt chủng tộc

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, enalapril kém hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với các chủng tộc khác, có thể do tỉ lệ lưu hành cao của tình trạng renin thấp ở nhóm dân số này.

Hydrochlorothiazid

Suy giảm chức năng thận

Thiazid không phải là thuốc lợi tiểu thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân suy thận và không có hiệu quả với người có độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (suy thận vừa hoặc nặng).

Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{Cr} \leq 80$ ml/phút) cho đến khi việc chỉnh liều cho từng thành phần riêng lẻ cho thấy cần dùng mức liều có trong viên kết hợp này.

Bệnh nhân suy gan

Thiazid nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thiazid có thể làm giảm khả năng dung nạp glucose. Có thể cần điều chỉnh liều lượng của thuốc chống đái tháo đường, bao gồm cả insulin. Các thiazid có thể làm giảm nồng độ natri, magesi và kali trong huyết thanh.

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

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và làm tăng calci huyết thanh không liên tục và nhẹ nếu không có rối loạn chuyển hóa calci đã biết. Tăng calci huyết rõ rệt có thể là bằng chứng của cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng thiazid trước khi xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Điều trị bằng thiazid có thể dẫn đến tăng acid uric máu và/hoặc bệnh gút ở một số bệnh nhân. Tác dụng làm tăng acid uric máu dường như phụ thuộc vào liều. Thêm vào đó enalapril có thể làm tăng acid uric niệu, và do đó có thể làm giảm tác dụng tăng acid uric máu của hydrochlorothiazid.

Cũng như với bất kỳ bệnh nhân nào đang sử dụng thuốc lợi tiểu, việc xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong những khoảng thời gian thích hợp.

Thiazid (bao gồm hydrochlorothiazid) có thể gây mất cân bằng nước hoặc điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu, và nhiễm kiềm giảm clo máu). Các dấu hiệu cảnh báo cho sự mất cân bằng nước hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, yếu ớt, hôn mê, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Mặc dù có thể xảy ra hạ kali máu khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với enalapril có thể làm giảm tình trạng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu cao nhất ở bệnh nhân xơ gan, ở bệnh nhân bài niệu nhanh, ở bệnh nhân uống không đủ các chất điện giải và ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc ACTH (xem phần *Tương tác thuốc*).

Hạ natri máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân phù nề khi trời nóng. Sự thiếu hụt clorid nói chung là nhẹ và thường không cần điều trị.

Thiazid cho thấy làm tăng bài tiết magesi trong nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magesi máu.

Xét nghiệm kiểm tra doping

Hydrochlorothiazid chứa trong thuốc này có thể cho kết quả phân tích dương tính trong xét nghiệm kiểm tra doping.

Quá mẫn

Ở những bệnh nhân dùng thiazid, các phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra với có hoặc không có tiền sử dị ứng và hen phế quản. Đợt cấp hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo khi sử dụng thiazid.

Ung thư da không u sắc tố

Tăng nguy cơ ung thư da không u sắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] với tăng liều lượng tích lũy của tiếp xúc với hydrochlorothiazid đã được quan sát thấy trong hai nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Danish National Cancer Registry. Các hoạt động nhạy cảm với ánh sáng của hydrochlorothiazid có thể là cơ chế sinh của NMSC.

Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và nên thường kiểm tra da của họ để tìm bất kỳ tổn thương mới nào và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa khả thi như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV, trong trường hợp bị phơi nhiễm, nên bảo vệ bệnh nhân đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời, có khả năng bao gồm

kiểm tra mô học của sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazid cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã trải qua NMSC trước đó.

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

Phụ nữ có thai

Thuốc ức chế ACE

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ. Thuốc ức chế ACE bị chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Các bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ vẫn chưa đưa ra được kết luận, tuy nhiên, không thể loại trừ một sự tăng nhỏ về rủi ro. Trừ khi việc tiếp tục điều trị với thuốc ức chế ACE được đánh giá là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang thuốc điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh là an toàn để sử dụng trong thai kỳ.

Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức và sử dụng liệu pháp thay thế nếu thích hợp.

Phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba đã được biết là gây độc tính cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển xương sọ) và độc tính cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu) ở người. Thiếu ối ở người mẹ, có lẽ là đại diện cho việc giảm chức năng thận của thai nhi, đã xảy ra và có thể dẫn đến co cứng chân tay, biến dạng sọ não và giảm sản phổi.

Nếu có tiếp xúc với bất kỳ thuốc ức chế ACE nào từ quý thứ hai của thai kỳ, nên tiến hành siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ để biết tình trạng hạ huyết áp.

Hydrochlorothiazid

Không có nhiều dữ liệu về sử dụng hydrochlorothiazid ở phụ nữ mang thai, đặc biệt là ở 3 tháng đầu thai kỳ. Các dữ liệu trên động vật cũng không đầy đủ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng hydrochlorothiazid trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba có thể làm tổn hại đến tưới máu qua nhau thai và có thể gây ra các tác dụng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh như chứng liệt ruột, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho phụ nữ ở 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 tác dụng có lợi cho diễn tiến của bệnh.

Hydrochlorothiazid không nên được sử dụng cho tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ có thai, ngoại trừ một số hiếm trường hợp không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

Phụ nữ cho con bú

Enalapril

Dữ liệu được động học hạn chế cho thấy nồng độ rất thấp trong sữa mẹ. Mặc dù nồng độ này dường như không liên quan về mặt lâm sàng, việc sử dụng HYDENARIL trong thời kỳ cho con bú không được khuyến cáo cho trẻ sinh non và trong vài tuần đầu tiên sau khi sinh, vì nguy cơ giả định về tác dụng trên tim mạch và thận, và do không có đủ kinh nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp trẻ sơ sinh lớn hơn, việc sử dụng HYDENARIL cho người mẹ đang cho con bú có thể được xem xét nếu điều trị này là cần thiết và trẻ được theo dõi để kịp thời phát hiện bất kỳ tác dụng phụ nào.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu dữ dội có thể ức chế sản xuất sữa. Việc sử dụng HYDENARIL trong thời kỳ cho con bú không được khuyến khích. Nếu có sử dụng, nên giữ liều càng thấp càng tốt.

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

Khi lái tàu xe hoặc vận hành máy móc, bệnh nhân cần lưu ý rằng mệt mỏi, chóng mặt thỉnh thoảng có thể xảy ra, do vậy cần thận trọng sử dụng thuốc khi lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Enalapril maleat - Hydrochlorothiazid

Phong tỏa kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS)

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong tỏa kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) bằng phối hợp thuốc ức chế ACE với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất xảy ra các phản ứng có hại như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với khi chỉ dùng một loại thuốc.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril và hydrochlorothiazid.

Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp hơn nữa.

Lithi

Sự gia tăng có thể đảo ngược được về nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế ACE. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng thêm nồng độ lithi và tăng thêm nguy cơ ngộ độc lithi với thuốc ức chế ACE. Không khuyến cáo sử dụng HYDENARIL với lithi, nhưng nếu sự kết hợp được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi trong huyết thanh.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2) có thể làm giảm tác dụng của các thuốc lợi tiểu và thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Việc sử dụng đồng thời NSAID (bao gồm chất ức chế COX-2) với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế ACE có tác dụng cộng hợp trong việc làm tăng kali huyết thanh và có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Những tác dụng này thường có thể đảo ngược. Dù hiếm nhưng suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như người già hoặc bệnh nhân suy giảm thể tích, bao gồm những người đang sử dụng thuốc lợi tiểu). Do đó, sự kết hợp các thuốc này nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương.

Enalapril maleat

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, sản phẩm bổ sung kali, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali máu

Thuốc ức chế ACE làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (ví dụ: spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), sản phẩm bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (ví dụ: heparin, các thuốc chứa trimethoprim như cotrimoxazol) có thể làm tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu việc sử dụng đồng thời enalapril và bất kỳ thuốc nào nêu trên được cho là thích hợp, thì chúng nên được sử dụng một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu (thiazid và lợi tiểu quai)

Bệnh nhân đã điều trị trước đó với liều cao thuốc lợi tiểu có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril. Có thể giảm rủi ro bằng cách ngưng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối dùng trước khi bắt đầu điều trị.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng / Thuốc chống loạn thần / Thuốc gây mê

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với một số thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần có thể làm giảm thêm huyết áp.

Vàng

Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, nôn, buồn nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo với tần suất hiếm gặp ở những bệnh nhân sử dụng chế phẩm chứa vàng dạng tiêm (aurothiomalat natri) đồng thời với thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril.

Thuốc ức chế mTOR (mammalian target of rapamycin)

Bệnh nhân phối hợp điều trị thuốc ức chế ACE với thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ gây phù.

Thuốc ức chế neprilysin

Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế neprilysin (như sacubitril, racecadotril) có thể tăng nguy cơ phù mạch. Chống chỉ định sử dụng đồng thời enalapril với sacubitril/valsartan, vì việc ức chế đồng thời neprilysin và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của enalapril. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, thì liệu pháp enalapril không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Thuốc cường giao cảm

Các thuốc cường giao cảm có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế ACE.

Rượu

Rượu làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE.

Thuốc chống đái tháo đường

Các nghiên cứu dịch tễ học đã gợi ý rằng việc dùng đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc trị đái tháo đường (insulin và thuốc uống hạ đường huyết) có thể gây tăng tác dụng làm giảm đường huyết với nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này dường như có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở bệnh nhân suy thận.

Acid acetylsalicylic, thuốc làm tan huyết khối và thuốc chẹn beta

Enalapril có thể được sử dụng đồng thời một cách an toàn với acid acetylsalicylic (ở liều điều trị tim mạch), thuốc làm tan huyết khối và thuốc chẹn beta.

Hydrochlorothiazid

Thuốc giãn cơ không khử cực

Thiazid có thể làm tăng đáp ứng với các thuốc giãn cơ tubocurarin.

Rượu, barbiturat hoặc thuốc giảm đau opioid

Tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin)

Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Nhựa cholestyramin và colestipol

Sự hấp thu của hydrochlorothiazid bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của nhựa trao đổi anion. Liều đơn của cholestyramin hoặc colestipol gắn với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu qua đường tiêu hóa tương ứng lên đến 85% và 43%.

Các thuốc làm tăng khoảng QT (như quinidin, procainamid, amiodaron, sotalol)

Tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Glycosid tim

Tác dụng hạ kali máu của thiazid có thể làm tăng độc tính của digitalis đối với tim (như tăng kích thích tâm thất trái).

Corticosteroid, ACTH

Tăng cường sự suy giảm chất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

Thuốc lợi tiểu bài kali (như furosemid), carbenoxolon, hoặc lạm dụng chất nhuận tràng

Hydrochlorothiazid có thể làm tăng sự mất kali và/hoặc magesi.

Các amin vận mạch (như noradrenalin)

Tác dụng của các amin vận mạch có thể bị giảm.

Thuốc kìm tế bào (như cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazid có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các thuốc độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tủy của chúng.

Đối tượng trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Enalapril/hydrochlorothiazid thường dễ dung nạp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, các tác dụng phụ thường gặp nhất là ho và đau đầu. Các tác dụng này thường nhẹ, thoáng qua và không yêu cầu phải dừng phác đồ trong hầu hết các trường hợp.

Bảng sau đây liệt kê tất cả các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với từng đơn chất hoặc phối hợp enalapril/hydrochlorothiazid, trong cả nghiên cứu lâm sàng lẫn báo cáo sau khi thuốc ra thị trường.

Tần suất được phân loại như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Các khối u	Chưa rõ	Ung thư da không u sắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và

lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)		ung thư biểu mô tế bào vảy)
Máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Thiếu máu (trong đó có thiếu máu bất sản và thiếu máu tan máu)
	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố, giảm dung tích hồng cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, giảm ba dòng tế bào, viêm hạch bạch huyết, bệnh tự miễn
Nội tiết	Chưa rõ	Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu (ADH) không thích hợp
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ kali máu, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric huyết
	Ít gặp	Hạ đường huyết, hạ magnesi huyết, gút **
	Hiếm gặp	Tăng glucose huyết
	Rất hiếm gặp	Tăng calci huyết
Rối loạn tâm thần và thần kinh	Thường gặp	Đau đầu, trầm cảm, ngất, thay đổi vị giác
	Ít gặp	Lú lẫn, buồn ngủ, mất ngủ, lo lắng, dị cảm, chóng mặt, giảm ham muốn tình dục **
	Hiếm gặp	Giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, liệt nhẹ (do hạ kali máu)
Mắt	Rất thường gặp	Nhìn mờ
Tai và mê nhĩ	Ít gặp	Ù tai
Tim và mạch máu	Rất thường gặp	Choáng váng
	Thường gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh
	Ít gặp	Đỏ bừng, đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hay tai biến

		mạch máu não *, có thể do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao
	Hiếm gặp	Hiện tượng Raynaud
Hô hấp	Rất thường gặp	Ho
	Thường gặp	Khó thở
	Ít gặp	Chảy mũi, đau họng và khàn giọng, hen suyễn/co thắt phế quản
	Hiếm gặp	Thâm nhiễm phổi, suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi), viêm mũi, viêm phế nang/viêm phổi tăng bạch cầu ái toan
Hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng
	Ít gặp	Tắc ruột, viêm tụy, nôn ói, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày, đầy hơi **
	Hiếm gặp	Viêm loét miệng, viêm lưỡi
	Rất hiếm gặp	Phù mạch ruột
Gan mật	Hiếm gặp	Suy gan, hoại tử gan (có thể gây tử vong), viêm gan (bao gồm cả viêm tế bào gan và ứ mật), vàng da, viêm túi mật (đặc biệt ở bệnh nhân có sỏi đường mật từ trước)
Da và dưới da	Thường gặp	Phát ban, phù mạch thần kinh: mặt, tứ chi, môi, lưỡi, nắp thanh môn, thanh quản
	Ít gặp	Toát mồ hôi, ngứa, mày đay, rụng tóc
	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens – Johnson, đỏ da toàn thân, hoại tử thượng bì nhiễm độc, ban xuất huyết, pemphigus, bệnh lupus ban đỏ ở da
	Chưa rõ	Một tình trạng phức tạp gồm một số hoặc tất cả các triệu chứng sau: sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch máu, đau cơ/viêm cơ, đau khớp/viêm khớp, xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính, tăng tốc độ lắng máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu.

		Phát ban, nhạy cảm với ánh sáng và các biểu hiện ngoài da khác có thể xảy ra
Cơ, xương, khớp	Thường gặp	Chuột rút [†]
	Ít gặp	Đau khớp ^{**}
Thận và tiết niệu	Ít gặp	Giảm chức năng thận, suy thận, protein niệu
	Hiếm gặp	Thiếu niệu, viêm thận kẽ
Hệ sinh dục	Ít gặp	Bất lực
	Hiếm gặp	Vú to ở nam giới
Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp	Suy nhược
	Thường gặp	Đau ngực, mệt mỏi
	Ít gặp	Khó chịu, sốt
Xét nghiệm	Thường gặp	Tăng kali máu, tăng creatinin huyết thanh
	Ít gặp	Tăng ure huyết, hạ natri huyết
	Hiếm gặp	Tăng men gan, tăng bilirubin huyết thanh

* Tỷ lệ mắc là tương đương nhau giữa nhóm giả dược và nhóm chứng dương trong các thử nghiệm lâm sàng.

** Chỉ quan sát thấy với liều hydrochlorothiazid 12,5mg và 25mg

[†] Tần suất chuột rút là “Thường gặp” với liều hydrochlorothiazid 12,5 mg và 25 mg, trong khi là “Ít gặp” với liều 6 mg hydrochlorothiazid.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể về điều trị quá liều với enalapril/hydrochlorothiazid. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngừng sử dụng enalapril/hydrochlorothiazid và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Các biện pháp được đề xuất bao gồm: gây nôn, cho uống than hoạt, thuốc nhuận tràng nếu mới uống phải liều ngộ độc, và điều chỉnh tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải, và hạ huyết áp bằng các quy trình đã được thiết lập.

Enalapril Maleat

Thông tin về quá liều enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều là hạ huyết áp nặng, xảy ra sau khoảng 6 giờ sau khi sử dụng quá liều, cùng với ức chế hệ renin – angiotensin và hôn mê. Một số triệu chứng khác có liên quan như sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, choáng váng,

lo âu và ho. Sau khi uống 300 mg hoặc 440 mg enalapril maleat, nồng độ enalaprilat thu được trong máu cao hơn từ 100 đến 200 lần so với mức thường thấy trong khoảng liều điều trị.

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế sốc. Nếu có thể, cân nhắc truyền tĩnh mạch angiotensin II và/hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamin. Nếu mới uống phải liều ngộ độc, có thể áp dụng các biện pháp gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng chất hấp phụ và natri sulfat để loại bỏ enalapril maleat. Enalaprilat có thể bị loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Máy tạo nhịp tim được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm không đáp ứng với thuốc.

Các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ điện giải và creatinin huyết thanh cần được theo dõi liên tục.

Hydrochlorothiazid

Dấu hiệu và triệu chứng thường gặp nhất là thiếu hụt các chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri huyết) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu bệnh nhân có sử dụng digitalis, hạ kali máu có thể làm tăng loạn nhịp tim.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Enalapril và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09 BA02.

Enalapril maleat

Enalapril là một chất thuộc nhóm thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống. Enzym chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase đóng vai trò xúc tác quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là chất có tác dụng gây co mạch và kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron. Việc ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến hạ huyết áp và giảm tiết aldosteron. Mặc dù sự giảm aldosteron là không nhiều, nhưng nó vẫn gây tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh. Nồng độ angiotensin II giảm làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương, từ đó làm tăng nồng độ angiotensin I và dần dần phục hồi mức nồng độ angiotensin II trong huyết tương như trước khi điều trị thông qua con đường không sử dụng ACE.

Mặc dù tác dụng hạ huyết áp của enalapril được cho là do việc ức chế hệ renin-angiotensin, nhưng enalapril vẫn có thể làm giảm huyết áp ở người có mức renin thấp (người da đen có mức renin thấp ít hiệu quả hơn).

ACE cũng là một kininase, có tác dụng phân giải chất giãn mạch bradykinin. Do đó ức chế ACE có thể gây tích lũy bradykinin trong huyết tương hoặc mô, gây giãn mạch. Tuy vậy, vai trò của cơ chế này trong hiệu quả điều trị của enalapril vẫn cần tiếp tục làm rõ.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, có tác dụng làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước 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. 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.

Tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 – 2 tuần, trong khi 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.

Enalapril maleat – hydrochlorothiazid

Hai thành phần enalapril và hydrochlorothiazid có cơ chế bổ sung lẫn nhau và tạo tác dụng hạ huyết áp theo kiểu hiệp đồng. Việc phối hợp enalapril với hydrochlorothiazid không hoặc ít ảnh hưởng đến sinh khả dụng của mỗi thuốc. Sử dụng dạng chế phẩm phối hợp cho tác dụng tương đương với việc sử dụng hai chế phẩm riêng rẽ của mỗi thành phần.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Enalapril maleat

Hấp thu

Khoảng 60% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống và không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng khoảng 1 giờ.

Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu tại gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Dù có khả năng ức chế ACE mạnh hơn nhiều so với enalapril, nhưng enalaprilat lại kém hấp thu qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng chỉ khoảng 3 – 12%. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh đạt được trong vòng 3 – 4 giờ và tăng tỉ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 – 40 mg. Ở những người có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat trong huyết thanh đạt được trạng thái ổn định vào ngày thứ tư khi dùng liều lặp lại enalapril maleat.

Tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 – 8 giờ. Tác dụng của thuốc thông thường kéo dài từ 12 – 24 giờ nhưng có thể giảm về phía cuối.

Phân bố

Khoảng 50 – 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Một lượng nhỏ gắn với ACE, điều này giải thích cho thời gian đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài. Lượng thuốc gắn với ACE không tăng lên theo liều cho thấy vị trí gắn kết đã bão hòa.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy enalapril qua được hàng rào máu não rất kém, hoặc không qua. Enalaprilat không vào được não. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi

dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua được nhau thai; enalapril và enalaprilat vào được sữa mẹ với lượng rất ít.

Chuyển hóa

Ngoại trừ việc chuyển hóa thành enalaprilat, chưa có bằng chứng cho bất kỳ dạng chuyển hóa nào khác của enalapril.

Thải trừ

Enalapril được thải trừ chủ yếu ở thận dưới dạng enalaprilat (chiếm khoảng 40% liều) và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc được đào thải theo phân. Thời gian bán thải của enalaprilat sau khi uống liều lặp lại là 11 giờ.

Hydrochlorothiazid

Hấp thu

Hydrochlorothiazid được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc đạt khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỉ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc.

Phân bố

Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 – 68% thuốc gắn kết với protein huyết tương. Hydrochlorothiazid qua được hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi, nhưng không qua được hàng rào máu não.

Chuyển hóa & Thải trừ

Khi theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương ít nhất 24 giờ liên tục, thời gian bán thải trong huyết tương đã được quan sát thấy thay đổi từ 5,6 – 14,8 giờ. Hydrochlorothiazid không bị chuyển hóa nhưng được thải trừ nhanh chóng qua thận. Ít nhất 61% liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ.

Được động học trên đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Enalaprilat có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi dùng liều uống duy nhất 20 mg ở năm phụ nữ sau sinh, nồng độ đỉnh trung bình của enalapril trong sữa là 1,7 µg/L (khoảng: 0,54 – 5,9 µg/L) vào 4 – 6 giờ sau khi uống. Nồng độ đỉnh trung bình của enalaprilat là 1,7 µg/L (khoảng: 1,2 – 2,3 µg/L); đỉnh đạt được tại nhiều thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 24 giờ. Sử dụng nồng độ đỉnh đo được trong sữa, lượng thu nạp tối đa ước tính được

của một trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn sẽ vào khoảng 0,16% liều đã được điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ.

Một phụ nữ đã dùng enalapril 10 mg đường uống mỗi ngày trong 11 tháng có nồng độ đỉnh của enalapril trong sữa là 2 µg/L sau khi uống 4 giờ và nồng độ đỉnh của enalaprilat là 0,75 µg/L sau khi uống 9 giờ. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được trong sữa trong khoảng thời gian 24 giờ tương ứng là 1,44 µg/L và 0,63 µg/L. Nồng độ enalaprilat trong sữa là không thể phát hiện (< 0,2 µg/L) 4 giờ sau khi dùng 1 liều đơn enalapril 5mg ở một bà mẹ và 10 mg ở hai bà mẹ; mức enalapril đã không được xác định.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi bấm nhôm – nhôm. Hộp 3 vi hoặc 5 vi hoặc 6 vi hoặc 10 vi × 10 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Chai nhựa HDPE. Chai 50 viên hoặc 60 viên hoặc 100 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH.

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất, Tp. Hà Nội.

Điện thoại: 024 3559 6583

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Hà Nội, ngày 24 tháng 04 năm 2021

TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐẠO ĐÌNH BẢNG