

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: NP ENALP

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xai tào này của trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất	Hàm lượng
Enalapril maleat	5 mg
Hydrochlorothiazid	12.5 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược: Lactose, mannitol, colloidal silicon dioxid, croscarmellose natri, crospovidon, natri starch glycolat, glyceryl behenat.

4. Dạng bào chế: Viên nén (Viên nén hình trụ, màu trắng, mặt viên nhẵn, thành cạnh viên lảnh lặn).

5. Chỉ định: Điều trị tăng huyết áp.

6. Cách dùng và liều dùng:

Thuốc chỉ định ở bệnh nhân tăng huyết áp mà không kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng enalapril maleat hoặc hydrochlorothiazid đơn lẻ. Liều lượng điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng. Liều dùng hàng ngày không được vượt quá 4 viên. Uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều dùng thông thường người lớn:

Uống từ 1-2 viên/lần, 2 lần/ngày.

Người suy thận:

Độ thanh thải creatinin của bệnh nhân > 30 ml/phút: không cần điều chỉnh liều.

Ở những bệnh nhân suy thận nặng hơn: không sử dụng thuốc này.

Trẻ em:

Chưa có chứng minh về sự an toàn và hiệu quả khi dùng thuốc cho trẻ em.

Người cao tuổi:

Các báo cáo trên lâm sàng chưa xác định được sự khác biệt trong đáp ứng giữa người cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Nói chung, lựa chọn liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, thông thường bắt đầu ở mức thấp của phạm vi liều lượng thông thường, xem xét mức độ suy giảm chức năng gan, thận, hoặc chức năng tim, và của bệnh kèm theo hoặc thuốc khác đang sử dụng.

Thuốc này được biết đến nhiều qua thận, và nguy cơ có độc tính của thuốc này có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Bởi vì bệnh nhân cao tuổi có suy giảm chức năng thận, cần thận trọng khi lựa chọn liều.

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

7. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với enalapril maleat, hydrochlorothiazid hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút).

Vô niệu.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị trước với thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Sử dụng đồng thời với liệu pháp sacubitril/valsartan.

Quá mẫn với các thuốc có nguồn gốc sulfonamid.

Phụ nữ có thai trong thai kỳ thứ 2 và 3.

Suy gan nặng.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ ml/phút/1.73 m²).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tá dược

Thuốc có chứa lactose nên bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

Phối hợp enalapril maleat và hydrochlorothiazid

Hạ huyết áp và mất cân bằng điện giải:

Hạ huyết áp có triệu chứng hiếm khi gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng enalapril/hydrochlorothiazid, có nhiều khả năng xảy ra hạ huyết áp có triệu chứng nếu bệnh nhân bị giảm thể tích, ví dụ lợi tiểu, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Việc kiểm tra thường xuyên các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong những khoảng thời gian thích hợp ở những bệnh nhân này. Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não mà huyết áp giảm 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 kèm theo suy thận, hạ huyết áp đã được ghi nhận.

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 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 enalapril/hydrochlorothiazid và/hoặc thuốc lợi tiểu.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở vị trí nằm ngửa và nếu cần thiết truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo, có thể dùng thường xuyên mà không gặp khó khăn khi huyết áp đã tăng sau khi tăng thể tích. Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, có thể hạ thêm huyết áp toàn thân khi dùng enalapril/hydrochlorothiazid. Tác dụng này được mong đợi và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu có triệu chứng hạ huyết áp, có thể cần giảm liều và / hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và / hoặc enalapril.

Suy thận:

Không nên dùng enalapril/hydrochlorothiazid cho bệnh nhân suy thận (30 ml/phút < độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút) cho đến khi xác định liều lượng cần thiết.

Một số bệnh nhân bị cao huyết áp hoặc suy tim mà không có bệnh mạch máu thận rõ ràng đã có sự gia tăng lượng urê máu và creatinin huyết thanh, thường là nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi enalapril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Điều này có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy thận từ trước. Có thể cần phải giảm liều enalapril và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu.

Aliskiren: Chống chỉ định sử dụng enalapril/hydrochlorothiazid kết hợp với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60ml/phút/1.73m²).

Tăng kali máu: Việc kết hợp enalapril với thuốc lợi tiểu liều thấp không thể loại trừ khả năng xảy ra tăng kali huyết.

Lithium: Thường không khuyến cáo kết hợp lithium với enalapril và các thuốc lợi tiểu.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này chưa được chứng minh ở trẻ em.

Enalapril maleat:

Hẹp động mạch chủ / Bệnh cơ tim phì đại: Như với tất cả các thuốc giãn mạch, thuốc ức chế men chuyển phải được dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ra van tim trái và tránh dùng trong các trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Suy thận: Suy thận đã được báo cáo liên quan đến enalapril và chủ yếu ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm cả hẹp động mạch thận. Nếu được phát hiện kịp thời và điều trị thích hợp, suy thận khi kết hợp với điều trị bằng enalapril thường có thể hồi phục. Theo dõi định kỳ kali và creatinin ở những bệnh nhân này.

Hạ huyết áp: Tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận hoạt động đơn lẻ được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Suy giảm 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 và theo dõi chức năng thận.

Cấy ghép thận: Không có dữ liệu về việc sử dụng enalapril ở bệnh nhân được ghép thận. Do đó, điều trị bằng enalapril không được khuyến cáo.

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Việc sử dụng enalapril không được chỉ định ở những bệnh nhân cần lọc máu do suy thận. Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân được thăm tách bằng màng siêu lọc (ví dụ: AN 69®) và được điều trị đồng thời với chất ức chế men chuyển. Những bệnh nhân này nên cân nhắc sử dụng một loại màng lọc máu khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Phong tỏa kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu điều trị phong tỏa kép được coi là hoàn toàn cần thiết, điều này chỉ nên xảy ra dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Suy gan: Hiếm khi, thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển thành hoại tử gan tối cấp và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt nên ngừng thuốc ức chế men chuyển 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 men chuyển. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng khác, hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu. Enalapril nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu collagen, điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố gây biến chứng này, đặc biệt nếu đã có sẵn suy giảm chức năng thận. Một số bệnh nhân trong số này bị nhiễm trùng nghiêm trọng, trong một số trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh chuyên sâu. 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 huyết thanh đã có ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả enalapril. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố đồng thời đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolacton, eplerenon, triamteren, hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh (ví dụ, heparin, trimethoprim/sulphamethoxazol). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các chất thay thế muối có chứa kali, 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 cần thiết, thì nên sử dụng chúng một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Bệnh thận do đái tháo đường: Thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Quá mẫn/Phù mạch:

Phù mạch máu – thần kinh ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế ACE, kể cả enalapril. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng enalapril ngay lập tức; tiến hành điều trị và theo dõi thích hợp để đảm bảo rằng các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả trong trường hợp sưng phù chỉ khu trú ở lưỡi, không gây suy hô hấp, bệnh nhân cần được tiếp tục giám sát vì việc điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đáp ứng đủ.

Trong vài trường hợp rất hiếm gặp đã có ghi nhận tử vong do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Bệnh nhân phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường hô hấp, đặc biệt ở những người có tiền sử phẫu thuật đường hô hấp. Ở những trường hợp này, cần điều trị cấp

cứu ngay, có thể bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrin 1/1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp hỗ trợ kịp thời.

Thuốc ức chế ACE gây phù mạch ở người da đen với tỷ lệ cao hơn ở người có màu da khác.

Những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển có thể có nguy cơ cao bị phù mạch khi dùng thuốc ức chế men chuyển.

Sử dụng đồng thời các chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus): Bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc ức chế mTOR (ví dụ như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch (ví dụ như sưng đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp).

Quá trình giải mẫn cảm hymenoptera: Hiếm khi bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình giải mẫn cảm với nọc độc hymenoptera đã bị phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách tạm thời ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần giải mẫn cảm.

Phản ứng phản vệ khi tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Ở vài trường hợp hiếm, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE trong khi tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulfat có thể có phản ứng dạng phản vệ đe dọa đến tính mạng. Có thể tránh các phản ứng này bằng cách tạm ngừng dùng thuốc ức chế ACE trước mỗi lần ly trích.

Ho: Ho đã được báo cáo khi sử dụng các chất ức chế men chuyển. Đặc điểm là ho không có đờm, dai dẳng và tự khỏi sau khi ngưng điều trị. Ho do thuốc ức chế men chuyển phải được xem xét khi chẩn đoán phân biệt nguyên nhân gây ho.

Phẫu thuật/gây mê: Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc khi gây mê với các thuốc làm giảm huyết áp, enalapril có thể ngăn sự hình thành angiotensin II lần thứ nhì để bù lại sự phóng thích renin. Nếu hạ huyết áp xuất hiện và được coi là do cơ chế này, nó có thể được điều chỉnh bằng tăng thể tích.

Thai kỳ: Thuốc ức chế men chuyển không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã có đặc điểm an toàn để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức, và nếu thích hợp nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Chứng tộc: Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, enalapril dường như ít hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không da đen, có thể do tỷ lệ cao hơn ở trạng thái renin thấp trong dân số tăng huyết áp da đen.

Hydrochlorothiazid:

Nhiễm độc cấp tính đường hô hấp: Các trường hợp nhiễm độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng rất hiếm gặp, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazid. Phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi uống hydrochlorothiazid. Khi bắt đầu, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy giảm chức năng phổi và hạ huyết áp. Nếu như nghi ngờ chẩn đoán ARDS, nên ngừng sử dụng viên nén Enalapril maleat và hydrochlorothiazid và điều trị thích hợp đưa ra. Hydrochlorothiazid không nên dùng cho những bệnh nhân trước đó đã từng bị ARDS sau khi uống hydrochlorothiazid.

Bệnh nhân suy thận: Thuốc nhóm thiazid có thể không phải là thuốc lợi tiểu thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút (nghĩa là suy thận trung bình hoặc nặng). Giảm thể tích tuần hoàn thứ phát do mất natri và nước do thuốc lợi tiểu gây ra khi bắt đầu điều trị, dẫn đến giảm lọc cầu thận. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng urê và creatinin trong máu. Suy giảm chức năng thận thoáng qua này không gây hậu quả ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường nhưng có thể làm trầm trọng thêm suy thận từ trước.

Suy gan: Thận trọng khi sử dụng thiazid cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan đang tiến triển, vì những thay đổi nhỏ của cân bằng chất lỏng và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan.

Tác dụng chuyển hóa và nội tiết:

Ở những bệnh nhân đái tháo đường có thể cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc các thuốc uống hạ đường huyết. Tăng đường huyết có thể xảy ra với thuốc lợi tiểu thiazid.

Thiazid có thể làm giảm nồng độ natri, magesi và kali trong huyết thanh.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu có thể liên quan đến uống lợi tiểu thiazid. 12.5 mg liều hydrochlorothiazid, tác dụng xảy ra tối thiểu hoặc không có đã được báo cáo.

Ngoài ra, trong các nghiên cứu lâm sàng với 6 mg hydrochlorothiazid không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với glucose, cholesterol, triglycerid, natri, magesi hoặc kali đã được báo cáo.

Tăng acid uric máu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị thiazid.

Tất cả bệnh nhân dùng lợi tiểu phải được theo dõi định kỳ các chất điện giải huyết thanh để phát hiện sự mất cân bằng điện giải có thể xảy ra.

Thiazid (bao gồm cả hydrochlorothiazid) có thể gây mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu, và nhiễm kiềm giảm clor huyết). Các dấu hiệu cảnh báo về sự mất cân bằng chất lỏng hoặc chất điện giải là khô miệng, khát nước, suy nhược, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mệt mỏi, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Mặc dù hạ kali máu có thể xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với enalapril có thể làm giảm hạ kali máu do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu cao nhất ở bệnh nhân xơ gan, bệnh nhân bị lợi tiểu nhanh, ở những bệnh nhân không uống đủ chất điện giải và ở những bệnh nhân dùng đồng thời điều trị bằng corticosteroid hoặc ACTH. Ở những bệnh nhân có khoảng QT dài bẩm sinh hoặc do thuốc, hạ kali máu thúc đẩy sự xuất hiện của các triệu chứng nghiêm trọng, rối loạn nhịp tim, đặc biệt là xoắn đỉnh có khả năng gây tử vong, đặc biệt là khi có nhịp tim chậm. Nồng độ kali nên được theo dõi thường xuyên, bắt đầu từ tuần điều trị đầu tiên.

Nồng độ natri nên được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị và đều đặn. Bất kỳ điều trị lợi tiểu nào cũng có thể gây ra hạ natri máu, đôi khi có hậu quả nghiêm trọng. Giảm natri huyết thanh ban đầu có thể không có triệu chứng, theo dõi thường xuyên là điều cần thiết và có thể phổ biến hơn ở những người có nguy cơ cao như người già, đối tượng suy dinh dưỡng và bệnh nhân xơ gan. Hạ natri máu có thể xảy ra ở bệnh nhân phù nề khi thời tiết nóng.

Thiếu clorid nói chung là nhẹ và thường không yêu cầu điều trị.

Thiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây ra hiện tượng tăng nhẹ và gián đoạn calci huyết thanh trong cơ thể, không có rối loạn đã biết về chuyển hóa calci. Tăng calci máu rõ rệt có thể là bằng chứng tiềm ẩn cường cận giáp. Thiazid nên ngưng trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

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

Xét nghiệm doping: Hydrochlorothiazid có trong sản phẩm thuốc này có thể tạo ra kết quả phân tích dương tính trong xét nghiệm doping.

Mẫn cảm: Ở những bệnh nhân dùng thiazid, các phản ứng nhạy cảm có thể xảy ra kèm theo hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản. Đã có báo cáo về đợt cấp hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống khi sử dụng thiazid.

Ung thư da không hắc tố: Tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] khi tiếp xúc với liều tích lũy hydrochlorothiazid (HCTZ) ngày càng tăng đã được quan sát thấy ở hai nghiên cứu dịch tễ học dựa trên Cơ quan Đăng ký Ung thư Quốc gia Đan Mạch. Các đặc tính cảm quang của hydrochlorothiazid có thể hoạt động như một cơ chế có thể cho NMSC. Bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da của họ để phát hiện bất kỳ dấu hiệu 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 sáng mặt trời và tia UV, và trong trường hợp phơi nhiễm, bệnh nhân nên được bảo vệ đầy đủ để tránh giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra kịp thời có khả năng bao gồm cả mô học xét nghiệm sinh thiết. Việc sử dụng hydrochlorothiazid cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã trải qua NMSC trước đó.

Tràn 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 ứng dẫn đến tràn dịch màng đệm với khiếm khuyết trường thị giác, cận thị thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính của giảm thị lực hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Góc đóng cấp tính không được điều trị tăng nhãn áp có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh

viễn. Điều trị ban đầu là ngừng uống thuốc càng nhanh càng tốt. Điều trị y tế hoặc phẫu thuật kịp thời có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Rủi ro các yếu tố phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và đang cho con bú:

- **Sử dụng cho phụ nữ có thai:** Không dùng cho phụ nữ có thai.

- **Sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú:** Thuốc đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho trẻ và ức chế sự tiết sữa. Không khuyến cáo sử dụng enalapril /hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú. Nếu sử dụng cần cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Enalapril/hydrochlorothiazid có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Phối hợp enalapril maleat-hydrochlorothiazid

Các tác nhân hạ huyết áp khác: Sử dụng đồng thời các thuốc này (ví dụ như thuốc chẹn beta, methyl dopa, thuốc chẹn kênh calci) 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 về nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng thêm nồng độ lithi và tăng nguy cơ ngộ độc lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo sử dụng enalapril/hydrochlorothiazid với lithi, nhưng nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận 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 NSAIDs có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển hoặc có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, giảm natri niệu và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu.

NSAIDs (bao gồm cả chất ức chế COX-2) và chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc chất ức chế men chuyển có tác dụng phụ gia tăng kali huyết thanh và có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Những tác động này thường hồi phục. Hiếm khi có thể xảy ra suy thận cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như người già hoặc bệnh nhân suy giảm thể tích, kể cả những người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu).

Việc ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): Bằng cách kết hợp các thuốc ức chế thụ thể angiotensin, thuốc ức chế men chuyển ACE hoặc aliskiren thì đi kèm với tăng nguy cơ gây hạ huyết áp, tăng kali máu, và thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) so với khi sử dụng đơn trị liệu. Theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và điện giải trên bệnh nhân sử dụng thuốc này và các thuốc khác gây ảnh hưởng tới RAAS.

Enalapril maleat

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

Thuốc lợi tiểu (thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai): Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến suy giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Tác dụng hạ huyết áp có thể được giảm bớt bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, hoặc bằng cách tăng thể tích hoặc lượng muối ăn vào.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc mê: Sử dụng đồng thời một số sản phẩm thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm thêm huyết áp.

Thuốc cường giao cảm: có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc chống đái tháo đường: Các nghiên cứu dịch tễ học đã gợi ý rằng việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết uống) có thể gây tăng tác dụng hạ 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.

Rượu: Rượu làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

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

Thuốc có hoạt chất vàng: Các phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc tiêm natri aurothiomalat và điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển bao gồm enalapril.

Sacubitril/valsartan: Việc sử dụng đồng thời viên nén enalapril maleat và hydrochlorothiazid với sacubitril/valsartan là chống chỉ định, vì sự ức chế đồng thời neprilysin (NEP) và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Các loại thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ phù mạch: Chất ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus): Bệnh nhân dùng đồng thời với liệu pháp ức chế mTOR có thể tăng nguy cơ bị phù mạch.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol): Bệnh nhân dùng đồng thời Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết.

Hydrochlorothiazid:

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

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

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết. Điều trị bằng thiazid có thể ảnh hưởng đến dung nạp glucose. Nên thận trọng khi dùng metformin vì nguy cơ nhiễm toan lactic do suy thận chức năng có thể xảy ra liên quan đến hydrochlorothiazid.

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

Glycosid Digitalis: Hạ kali máu có thể làm nhạy cảm hoặc tăng phản ứng của tim đối với các tác dụng độc tính của digitalis (ví dụ, tăng kích thích tâm thất).

Amphotericin B (đường tiêm), corticosteroid, ACTH: Giảm nhiều chất điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.

Thuốc lợi tiểu quai (ví dụ: Furosemid), carbenoxolon hoặc lạm dụng thuốc nhuận tràng: Hydrochlorothiazid có thể làm tăng mất kali và magesi.

Amin tăng huyết áp (Noradrenalin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngừng sử dụng.

Thuốc kìm tế bào (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 của chúng.

Thuốc điều trị bệnh gút (probenecid, sulfapyrazon và allopurinol): Có thể cần điều chỉnh liều lượng của các thuốc tăng uricosuric, vì hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfapyrazon. Dùng đồng thời với một 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 thiazid bằng cách giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Salicylat: Hydrochlorothiazid có thể làm tăng tác dụng độc hại của salicylat liều cao trên hệ thần kinh trung ương.

Methyldopa: Các trường hợp thiếu máu tan huyết riêng biệt xảy ra khi sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid và methyldopa đã được báo cáo.

Cyclosporin: Điều trị đồng thời với cyclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng acid uric máu và các biến chứng dạng gút.

Thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh và tăng khoảng QT: Theo dõi định kỳ kali huyết thanh và điện tâm đồ được khuyến cáo khi dùng enalapril/hydrochlorothiazid cùng với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh (ví dụ: glycosid digitalis và thuốc chống loạn nhịp) và với các thuốc sau

đây làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất), bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp, vì hạ kali máu là một yếu tố dễ dẫn đến xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất):

- + 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, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- + Loại 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. Nếu phải kê đơn bổ sung calci, cần theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều lượng calci. Do tác động lên chuyển hóa calci, thiazid có thể cản trở các xét nghiệm kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

Carbamazepin: Nguy cơ hạ natri máu có triệu chứng. Cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm.

Thuốc cản quang có chứa iod: Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp sẽ tăng lên, đặc biệt khi sử dụng liều lượng lớn thuốc cản quang có chứa iod. Bệnh nhân cần được bù nước trước khi sử dụng.

Bệnh nhân trẻ em: Các nghiên cứu tương tác mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ: Do chưa có nghiên cứu đầy đủ về tương kỵ của thuốc, nên không trộn thuốc dùng với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Thuốc thường được dung nạp tốt. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, và trong hầu hết các trường hợp không cần phải ngừng dùng thuốc.

Các tác dụng phụ phổ biến nhất được báo cáo là nhức đầu và ho.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo đối với dạng enalapril đơn độc hoặc hydrochlorothiazid đơn độc hoặc dạng kết hợp như sau:

Lớp hệ thống cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)						Ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy)
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết			Thiếu máu (bao gồm bất sản và tan huyết)	Giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy xương, giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản, phì đại hạch bạch huyết, bệnh tự miễn		

Rối loạn nội tiết						Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Hạ kali máu, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric máu	Hạ đường huyết, hạ magesi máu, bệnh gút	Tăng đường huyết	Tăng calci máu	
Hệ thống thần kinh và rối loạn tâm thần		Nhức đầu, trầm cảm, ngất xỉu, thay đổi vị giác	Lú lẫn, buồn ngủ, mất ngủ, hồi hộp, dị cảm, chóng mặt, giảm ham muốn	Giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ, liệt (do hạ kali máu)		
Rối loạn mắt	Mờ mắt					Tràn dịch màng mạch
Rối loạn tai và mê cung			Ù tai			
Rối loạn tim và mạch máu	Chóng mặt	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, rối loạn nhịp, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh	Đỏ bừng mặt, đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não có thể xảy ra thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao	Hiện tượng Raynaud		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Khó thở	Chảy nước mũi, đau họng và khan giọng, co thắt phế quản/ hen suyễn	Thâm nhiễm phổi, rối loạn hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi), viêm mũi, viêm phế nang dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ái toan	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)	

Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Tiêu chảy, đau bụng	Tắc ruột, viêm tụy, nôn mửa, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày, đầy hơi	Viêm miệng, loét áp – tơ, viêm lưỡi	Phù mạch ruột	
Rối loạn gan mật				Suy gan, hoại tử gan (có thể gây tử vong), viêm gan – tế bào gan hoặc ứ mật, vàng da, viêm túi mật (đặc biệt ở những bệnh nhân bị sỏi mật từ trước)		
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban (ngoại ban) quá mẫn/ phù mạch thần kinh: phù mạch thần kinh ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản	Vã mồ hôi, ngứa, mề đay, rụng tóc	Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens – Johnson, viêm da tróc vảy, hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc, ban xuất huyết, lupus ban đỏ da, hồng ban, bong nước da tự miễn (pemphigus)		Một phức hợp triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một số hoặc tất cả các triệu chứng sau: sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch, đau cơ, viêm cơ, đau khớp/ viêm khớp, ANA dương tính (kháng thể kháng nhân), tăng ESR (tốc độ lắng hồng cầu), tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu. Có thể xảy ra phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện da liễu khác.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Chột rút cơ	Đau khớp			
Rối loạn thận và tiết niệu			Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu	Thiếu niệu, viêm thận kẽ		
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú			Liệt dương	Nữ hóa tuyến vú		
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược	Đau tức ngực, mệt mỏi	Khó chịu, sốt			
Xét nghiệm		Tăng kali máu, tăng creatinin huyết thanh	Tăng urê máu, hạ natri máu	Tăng men gan, tăng bilirubin huyết thanh		

Mô tả phản ứng bất lợi đã chọn

Ung thư da không hắc tố (NMSC): dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học, đã quan sát thấy mối liên quan tích lũy phụ thuộc vào liều giữa hydrochlorothiazid và NMSC.

13. Quá liều và xử trí:

Quá liều phối hợp enalapril/hydrochlorothiazid

Triệu chứng:

Không có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều với phối hợp enalapril/ hydrochlorothiazid.

Xử trí:

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Điều trị bằng enalapril/hydrochlorothiazid nên được ngừng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Các biện pháp được đề xuất bao gồm kích thích gây nôn, cho uống than hoạt, dùng thuốc nhuận tràng nếu mới uống, điều chỉnh tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải và hạ huyết áp bằng các quy trình đã thiết lập.

Quá liều enalapril maleat

Triệu chứng:

Các triệu chứng nổi bật nhất của quá liều được báo cáo cho đến nay là hạ huyết áp rõ rệt, bắt đầu khoảng 6 giờ sau khi uống thuốc, đồng thời với việc phong tỏa hệ thống renin-angiotensin. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, giảm thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo lắng và ho. Nồng độ enalaprilat trong huyết thanh cao gấp 100 và 200 lần so với mức thường thấy sau khi dùng liều điều trị đã được báo cáo sau khi uống lần lượt 300 mg và 440 mg enalapril maleat.

Xử trí:

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý. Nếu xảy ra tụt huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế sốc (tư thế chân cao hơn đầu). Nếu có, điều trị bằng truyền angiotensin II và / hoặc catecholamin tĩnh mạch cũng có thể được xem xét. Nếu mới uống phải, hãy thực hiện các biện pháp nhằm loại bỏ enalapril maleat (ví dụ: gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng chất hấp thụ và natri sulfat). Enalaprilat có thể bị loại khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Điều trị bằng máy tạo nhịp tim được chỉ định cho chứng nhịp tim chậm kháng trị liệu. Các dấu hiệu quan trọng, chất điện giải trong huyết thanh và nồng độ creatinin cần được theo dõi liên tục.

Quá liều hydrochlorothiazid

Triệu chứng:

Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất suy giảm chất điện giải (hạ kali máu, hạ clor máu, hạ natri máu) và mất nước do bài niệu quá mức. Nếu digitalis cũng đã được sử dụng, hạ kali máu có thể làm rối loạn nhịp tim.

Ngoài việc lợi tiểu như mong đợi, sử dụng quá liều thiazid có thể gây ra các mức độ hôn mê khác nhau, có thể tiến triển đến hôn mê trong vòng vài giờ, với sự suy giảm tối thiểu về hô hấp và chức năng 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 biết rõ.

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

Trên lâm sàng, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chuột rút, chóng mặt, buồn ngủ, lú lẫn, đa niệu hoặc thiếu niệu cho đến vô niệu (do giảm thể tích) có thể xảy ra.

Xử trí:

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Điều trị bằng enalapril/hydrochlorothiazid nên được ngừng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Các biện pháp được đề xuất bao gồm kích thích gây nôn, cho uống than hoạt, dùng thuốc nhuận tràng nếu mới uống, điều chỉnh tình trạng mất nước, mất cân bằng điện giải và điều trị hỗ trợ.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng huyết áp. Dạng kết hợp enalapril maleat (thuốc nhóm thuốc ức chế men chuyển) và hydrochlorothiazid (thuốc nhóm thuốc lợi tiểu thiazid).

Mã ATC: C09BA02.

Enalapril maleat:

Enalapril là thuốc ức chế men chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống. Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp, và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron. Enalapril ngăn cản angiotensin I chuyển thành angiotensin II (chất gây co mạch mạnh) nhờ ức chế men chuyển angiotensin (ACE). Enalapril cũng làm giảm aldosteron huyết thanh dẫn đến giảm giữ natri, làm tăng hệ giãn mạch kallikrein - kinin và có thể làm thay đổi chuyển hóa chất prostanoid và ức chế hệ thần kinh giao cảm. Vì men chuyển angiotensin giữ một vai trò quan trọng phân hủy kinin, nên enalapril cũng ức chế phân hủy bradykinin. Vì bradykinin cũng là 1 chất gây giãn mạch mạnh, hai tác dụng này của enalapril có thể giải thích tại sao không có mối liên quan tỷ lệ thuận giữa nồng độ renin và đáp ứng lâm sàng với điều trị enalapril.

Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, lưu lượng tâm thu hoặc lưu lượng tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15% ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tư thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu.

Ở người suy tim sung huyết, enalapril, thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bít, kích thước tim, và áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, cung lượng tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril giảm hậu gánh bị tăng cao. Phi đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, vì angiotensin II là 1 chất kích thích mạnh tăng trưởng cơ tim.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nito urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận từ trước hoặc ở người tăng huyết áp do mạch thận. Ngoài ra, chức năng thận có thể xấu đi rõ rệt trong khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE ở người có thận tuổi máu kém bị nặng từ trước.

Ở người đái tháo đường, enalapril đã chứng tỏ làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng đã chứng tỏ làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bất cứ mức độ nào.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng. Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na^+ . Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

15. Đặc tính dược động học:

Enalapril maleat:

Hấp thu: Sau khi uống, khoảng 60% liều enalapril được hấp thu từ đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 giờ. Tác dụng huyết động học kéo dài khoảng 24 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc.

Phân bố: Khoảng 50 - 60% enalapril liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Sau khi hấp thu, enalapril được thủy phân nhiều ở gan thành enalaprilat. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh xuất hiện trong vòng 3 đến 4 giờ.

Uống một liều enalapril thường làm hạ huyết áp rõ khoảng 1 giờ sau khi uống, hạ tối đa trong 4 - 6 giờ và thường kéo dài trong vòng 12 - 24 giờ. Huyết áp có thể giảm từ từ và phải điều trị một số tuần mới đạt được tác dụng đầy đủ.

Thải trừ: Chủ yếu qua thận, thời gian bán thải của thuốc khoảng 11 giờ. Các thành phần chính trong nước tiểu là enalaprilat, chiếm khoảng 40% liều và enalapril nguyên vẹn.

Khoảng 60% liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Hydrochlorothiazid:

Hấp thu: Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim.

Phân bố: Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu.

Chuyển hóa - Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

16. Qui cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG (TNHH)

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, Cụm CN Hạp Lĩnh, Phường Hạp Lĩnh, Thành phố Bắc Ninh, Tỉnh Bắc Ninh.

Số điện thoại: 0222.3720838 Số fax: 0222.3720488.