

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ENA-LTF 10

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Enalapril maleate.....10 mg

Thành phần tá dược:

Lactose spray dried, maize starch, pregelatinized starch, sodium bicarbonate, magnesium stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng huyết áp.
- Điều trị suy tim có triệu chứng.
- Phòng ngừa suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng (phân suất tổng máu $\leq 35\%$).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng

Sự hấp thu của enalapril không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Liều dùng nên được cá nhân hóa tùy theo đặc điểm của từng bệnh nhân và đáp ứng huyết áp.

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu từ 5 đến tối đa 20 mg, tùy thuộc vào mức tăng huyết áp và tình trạng của bệnh nhân. Enalapril được dùng một lần mỗi ngày. Trong trường hợp tăng huyết áp nhẹ, liều khởi đầu khuyến cáo là từ 5 đến 10 mg. Ở bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosterone hoạt hóa mạnh (ví dụ: tăng huyết áp do hẹp động mạch thận, mất muối và/hoặc giảm thể tích, suy tim mất bù hoặc tăng huyết áp nặng), có thể xảy ra hạ huyết áp quá mức sau liều đầu tiên. Ở những bệnh nhân này, nên khởi đầu với liều 5 mg hoặc thấp hơn và việc bắt đầu điều trị cần được thực hiện dưới sự giám sát y tế.

Điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích và làm tăng nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Nên dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn ở những bệnh nhân này. Nếu có thể, nên ngừng thuốc lợi tiểu từ 2 – 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Cần theo dõi chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh.

Liều duy trì thông thường là 20 mg mỗi ngày. Liều duy trì tối đa là 40 mg mỗi ngày.

Suy tim/Rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng

Trong điều trị suy tim có triệu chứng, enalapril được sử dụng như một liệu pháp hỗ trợ cùng với thuốc lợi tiểu, và khi cần thiết, có thể kết hợp với digitalis hoặc thuốc chẹn beta. Liều khởi đầu của enalapril ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng hoặc rối loạn chức năng thất trái không triệu

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



chúng là 2,5 mg và nên được dùng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ để đánh giá tác dụng ban đầu lên huyết áp. Ở bệnh nhân suy tim, trong trường hợp không có hoặc sau khi đã kiểm soát hiệu quả tình trạng hạ huyết áp có triệu chứng sau khi bắt đầu điều trị bằng enalapril, liều nên được tăng dần lên liều duy trì thông thường là 20 mg, dùng một lần mỗi ngày hoặc chia thành hai lần, tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 tuần. Liều tối đa là 40 mg mỗi ngày, chia làm hai lần.

Bảng 1: Liều dùng đề nghị trong điều chỉnh liều enalapril ở bệnh nhân suy tim/rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng

Tuần	Liều (mg/ngày)
Tuần 1	Ngày 1 đến 3: 2,5 mg/ngày*, liều duy nhất
	Ngày 4 đến 7: 5 mg/ngày, chia làm 2 lần
Tuần 2	10 mg/ngày, liều duy nhất hoặc chia làm 2 lần
Tuần 3 và 4	20 mg/ngày, liều duy nhất hoặc chia làm 2 lần

* Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu. Cần theo dõi cẩn thận huyết áp và chức năng thận trước và sau khi bắt đầu điều trị với enalapril, vì đã có báo cáo về tình trạng hạ huyết áp và hiếm hơn là suy thận do hạ huyết áp. Ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên giảm liều thuốc lợi tiểu (nếu có thể) trước khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Việc xuất hiện tình trạng hạ huyết áp sau liều đầu tiên của enalapril không có nghĩa là hạ huyết áp sẽ tái diễn trong quá trình điều trị duy trì và không phải là lý do để ngừng sử dụng thuốc. Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh và chức năng thận.

Liều ở bệnh nhân suy thận

Nhìn chung, nên kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc và/hoặc giảm liều.

Bảng 2: Liều ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinine (CrCl) (mL/phút)	Liều khởi đầu (mg/ngày)
30 < CrCl < 80 mL/phút	5 – 10 mg
0 < CrCl ≤ 30 mL/phút	2,5 mg
CrCl ≤ 10 mL/phút	2,5 mg vào các ngày thăm phân máu*

* xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, enalaprilat có thể được loại bỏ qua thăm phân máu. Liều dùng vào các ngày không thăm phân máu cần được điều chỉnh tùy theo đáp ứng huyết áp.

Người cao tuổi

Liều dùng cần được điều chỉnh phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng enalapril ở bệnh nhi bị tăng huyết áp còn hạn chế.

Đối với bệnh nhi có khả năng nuốt nguyên viên, liều dùng cần được cá nhân hóa theo đặc điểm bệnh nhân và đáp ứng huyết áp. Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg ở bệnh nhân có cân nặng từ 20 đến < 50 kg và 5 mg ở bệnh nhân ≥ 50 kg. Enalapril được dùng một lần mỗi ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo nhu cầu của bệnh nhân, tối đa 20 mg/ngày ở bệnh nhân từ 20 đến < 50 kg và 40 mg/ngày ở bệnh nhân ≥ 50 kg.

Không khuyến cáo sử dụng enalapril cho trẻ sơ sinh và bệnh nhi có mức lọc cầu thận < 30 mL/phút/1,73 m² do chưa có dữ liệu.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Trong trường hợp liều cần dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với enalapril maletate, bất kỳ tá dược nào của thuốc hoặc với bất kỳ thuốc ức chế men chuyển (ACE) nào khác.

Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước đó.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Phụ nữ có thai ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Dùng đồng thời enalapril với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).

Dùng đồng thời với phối hợp sacubitril/valsartan. Không được bắt đầu sử dụng enalapril sớm hơn 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tụt huyết áp có triệu chứng

Hiếm gặp tình trạng tụt huyết áp có triệu chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Ở bệnh nhân tăng huyết áp đang điều trị bằng enalapril, tụt huyết áp có triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị mất thể tích tuần hoàn, ví dụ do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân, tiêu chảy hoặc nôn. Ở bệnh nhân suy tim, kèm hoặc không kèm suy thận, tụt huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Tình trạng này thường xảy ra hơn ở bệnh nhân suy tim nặng, thể hiện qua việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế và theo dõi chặt chẽ mỗi khi điều chỉnh liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Những biện pháp tương tự cũng có thể áp dụng cho bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, khi mà huyết áp giảm quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xảy ra tụt huyết áp, bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa và nếu cần, nên được truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Phản ứng tụt huyết áp thoáng qua không phải là lý do để chống chỉ định sử dụng đối với các liều tiếp theo, vì thuốc thường có thể được sử dụng lại khi huyết áp đã cải thiện sau khi bù dịch.

Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, việc dùng enalapril có thể gây tụt huyết áp toàn thân thêm nữa. Tác dụng này đã được dự liệu trước và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Tuy nhiên, nếu tụt huyết áp có triệu chứng, có thể cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc enalapril.

Hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá/bệnh cơ tim phì đại

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, thuốc ức chế men chuyển nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị tắc nghẽn van thất trái và đường ra, tránh dùng trong trường hợp sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Suy giảm chức năng thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinine $< 80 \text{ mL/phút}$), liều enalapril ban đầu nên được điều chỉnh theo mức độ thanh thải creatinine của bệnh nhân, sau đó điều chỉnh tiếp dựa trên đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinine khi thăm khám y khoa thông thường ở các bệnh nhân này.

Suy thận đã được báo cáo khi dùng enalapril và chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận. Nếu được phát hiện kịp thời và điều trị thích

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

hợp tình trạng suy thận liên quan đến liệu pháp enalapril thường có thể hồi phục.

Ở một số bệnh nhân tăng huyết áp, không có bệnh thận rõ ràng từ trước đã xuất hiện tình trạng tăng ure máu và creatinine khi dùng đồng thời enalapril với thuốc lợi tiểu. Có thể cần giảm liều enalapril và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu. Tình trạng này có thể làm tăng khả năng hẹp động mạch thận tiềm ẩn.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Nguy cơ tụt huyết áp và suy thận tăng lên khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch của bên thận duy nhất còn hoạt động, đang được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Mất chức năng thận có thể xảy ra ngay cả khi chỉ có thay đổi nhẹ trong nồng độ creatinine huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với mức liều thấp, hiệu chỉnh liều một cách cẩn trọng và theo dõi chức năng thận.

Ghép thận

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

Suy gan

Thuốc ức chế men chuyển hiếm khi có liên quan đến một hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển thành hoại tử gan tối cấp, đôi khi tử vong. Cơ chế của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển bị vàng da hoặc tăng men gan rõ rệt nên ngừng sử dụng thuốc ức chế men chuyển và 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 bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có yếu tố biến chứng khác, hiếm khi xảy ra tình trạng giảm bạch cầu trung tính. Enalapril cần được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân mắc bệnh mạch máu collagen, dùng liệu pháp ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamide, hoặc kết hợp các yếu tố biến chứng kể trên, đặc biệt nếu có suy giảm chức năng thận từ trước. Một số bệnh nhân trong nhóm này bị nhiễm trùng nặng và trong một vài trường hợp không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh mạnh. Nếu sử dụng enalapril cho những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Quá mẫn/Phù mạch thần kinh

Phù mạch thần kinh ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm cả enalapril. Các phản ứng này có thể xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, cần ngừng ngay enalapril và tiến hành theo dõi thích hợp để đảm bảo các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn trước khi bệnh nhân xuất viện. Ngay cả khi chỉ bị sưng lưỡi mà không có dấu hiệu khó thở, bệnh nhân vẫn có thể cần được theo dõi kéo dài, vì điều trị bằng thuốc kháng histamine và corticosteroid có thể không đủ hiệu quả.

Rất hiếm trường hợp tử vong do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Những bệnh nhân có biểu hiện phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có nguy cơ cao bị tắc nghẽn đường thở, đặc biệt là những người có tiền sử phẫu thuật đường thở. Trong trường hợp có tổn thương ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, cần áp dụng ngay các liệu pháp điều trị thích hợp, có thể bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1:1000 (0,3 mL đến 0,5 mL) và/hoặc các biện pháp khác nhằm đảm bảo đường thở thông thoáng.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế men chuyển được ghi nhận có tỷ lệ bị phù mạch cao hơn so với người chủng tộc khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển có thể có nguy cơ bị phù mạch cao hơn khi dùng thuốc nhóm này.

Không chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được khởi đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan trong vòng 36 giờ sau liều enalapril cuối cùng. Tương tự, không được bắt đầu điều trị bằng enalapril trong vòng 36 giờ sau liều sacubitril/valsartan cuối cùng.

Việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ: sung đường hô hấp hoặc lưỡi, kèm hoặc không kèm theo suy hô hấp). Cần thận trọng khi bắt đầu dùng racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) hoặc vildagliptin ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển.

Phản ứng giả phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm với nọc độc của côn trùng họ Hymenoptera

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển trong khi điều trị giải mẫn cảm với nọc độc của côn trùng họ Hymenoptera (như ong, kiến...) hiếm khi gặp phải các phản ứng giả phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này có thể tránh được bằng cách tạm ngưng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần giải mẫn cảm.

Phản ứng giả phản vệ trong quá trình tách LDL

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulfate hiếm khi gặp phải các phản ứng giả phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này có thể tránh được bằng cách tạm ngưng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần tách.

Bệnh nhân thẩm phân máu

Phản ứng giả phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân thẩm phân máu bằng màng lọc có hệ số siêu lọc cao (ví dụ: AN 69) và được điều trị đồng thời với thuốc ức chế men chuyển. Ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc sử dụng một loại màng lọc khác hoặc một loại thuốc trị tăng huyết áp khác.

Tụt đường huyết

Bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng thuốc tụt đường huyết dạng uống hoặc insulin khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển cần theo dõi cẩn thận tình trạng tụt đường huyết, đặc biệt trong tháng đầu tiên dùng phối hợp.

Ho

Ho đã được báo cáo khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Đặc điểm là ho không có đờm, dai dẳng và hết sau khi ngưng điều trị. Ho do thuốc ức chế men chuyển nên được coi là một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/Gây mê

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc gây mê với các thuốc gây tụt huyết áp, enalapril ức chế sự hình thành angiotensin II thứ phát do giải phóng renin bù trừ. Nếu xảy ra tụt huyết áp và được cho là do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng thể tích tuần hoàn.

Tăng kali máu

Thuốc ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu do ức chế sự phóng thích aldosterone. Tác



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

đồng này thường không đáng kể ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc đang dùng chế phẩm bổ sung kali (bao gồm cả chất thay thế muối), thuốc lợi tiểu giữ kali, trimethoprim hoặc phối hợp trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) và đặc biệt là thuốc đối kháng aldosterone hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin, tăng kali máu có thể xảy ra. Thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc chẹn thụ thể angiotensin cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển, và nên theo dõi kali huyết thanh cùng với chức năng thận.

Lithium

Nói chung không khuyến cáo kết hợp lithium và enalapril.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren để phong bế kép RAAS.

Nếu liệu pháp phong bế kép được xem là thực sự cần thiết thì chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Trẻ em

Kinh nghiệm về hiệu quả và độ an toàn ở trẻ em bị tăng huyết áp > 6 tuổi còn hạn chế, và chưa có kinh nghiệm cho các chỉ định khác. Dữ liệu dược động học còn hạn chế ở trẻ em trên 2 tháng tuổi. Không khuyến cáo dùng enalapril cho trẻ em với các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp.

Do chưa có dữ liệu, không khuyến cáo sử dụng enalapril cho trẻ sơ sinh và bệnh nhi có mức lọc cầu thận (GFR) < 30 mL/phút/1,73 m².

Thai kỳ

Không nên bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được xem là thật sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được xác định là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, cần ngừng ngay việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và nếu thích hợp, nên bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế.

Khác biệt về chủng tộc

Tương tự như các thuốc ức chế men chuyển khác, enalapril dường như kém hiệu quả hơn trong việc tụt huyết áp ở người da đen so với người không phải da đen, có thể là do bệnh nhân có nồng độ renin thấp chiếm tỷ lệ cao hơn ở quần thể người da đen bị tăng huyết áp.

Cảnh báo tá dược

Thuốc có chứa lactose vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ vẫn chưa có kết luận rõ ràng; tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ tăng nhẹ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được xác định là an toàn khi sử dụng trong thai kỳ.

Việc phơi nhiễm với thuốc ức chế men chuyển trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ được biết là có thể gây độc tính cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Tình trạng thiếu ối ở mẹ - có thể phản ánh chức năng thận suy giảm ở thai nhi, đã xảy ra và có thể dẫn đến co cứng chân tay, biến dạng sọ mặt và thiếu sản phổi.

Cần theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế men chuyển để phát hiện tình trạng hạ huyết áp.

Dữ liệu dược động học còn hạn chế cho thấy nồng độ trong sữa mẹ là rất thấp. Mặc dù các nồng độ này dường như không có ý nghĩa lâm sàng, tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng enalapril cho phụ nữ đang cho con bú có trẻ sinh non và trong vài tuần đầu sau sinh, do nguy cơ giả định về ảnh hưởng trên tim mạch và thận, cũng như do chưa đủ kinh nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp trẻ sơ sinh lớn hơn, có thể cân nhắc sử dụng enalapril ở người mẹ đang cho con bú nếu việc điều trị là cần thiết cho người mẹ và trẻ được theo dõi về các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, đôi khi có thể xảy ra tình trạng chóng mặt hoặc mệt mỏi.

Tương tác của thuốc

Chống chỉ định sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan vì làm tăng nguy cơ phù mạch.

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với racecadotril, thuốc ức chế mTOR (ví dụ: sirolimus, everolimus, temsirolimus) và vildagliptin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy rằng việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với khi chỉ dùng một thuốc duy nhất tác động lên RAAS.

Mặc dù kali huyết thanh thường duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali máu vẫn có thể xảy



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Các thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolactone, triamterene hoặc amiloride), chế phẩm bổ sung kali hoặc dẫn chất muối có chứa kali có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh. Cần thận trọng khi phối hợp enalapril với các thuốc có thể làm tăng kali huyết khác như trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), vì trimethoprim được biết đến có tác dụng giống thuốc lợi tiểu giữ kali như amiloride. Do đó, không khuyến cáo phối hợp enalapril với các thuốc nêu trên. Nếu phải phối hợp, cần sử dụng thận trọng và theo dõi nồng độ kali huyết thanh thường xuyên.

Ciclosporin

Tăng kali máu có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với ciclosporin. Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Heparin

Tăng kali máu có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với heparin. Cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu (thuốc lợi tiểu thiazide hoặc thuốc lợi tiểu quai)

Việc điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích dịch và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril. Tác dụng hạ huyết áp có thể được giảm thiểu bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu, tăng lượng dịch hoặc muối đưa vào cơ thể, hoặc bắt đầu điều trị với enalapril liều thấp.

Các thuốc trị tăng huyết áp khác

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril. Việc dùng đồng thời với nitroglycerine và các nitrate, hoặc với các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm thêm huyết áp.

Lithium

Tăng nồng độ lithium huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng thêm nồng độ lithium và nguy cơ độc tính của lithium khi phối hợp với thuốc ức chế men chuyển. Không khuyến cáo dùng enalapril với lithium, nhưng nếu cần phải kết hợp, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

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

Sử dụng đồng thời một số loại 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 kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2)

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (thuốc ức chế COX-2) có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác. Do đó, tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế men chuyển có thể bị giảm bởi NSAID, bao gồm cả thuốc ức chế chọn lọc COX-2.

Việc dùng đồng thời NSAID (bao gồm cả thuốc ức chế COX-2) với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế men chuyển có thể gây tác động cộng hợp làm tăng kali huyết thanh và suy giảm chức năng thận. Những tác động này thường có thể hồi phục. Suy thận cấp có thể xảy ra với tần suất hiếm gặp, đặc biệt là ở bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm (như người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích dịch tuần hoàn, bao gồm cả những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu). Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp này ở bệnh nhân suy

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



giảm chức năng thận. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu sử dụng phối hợp và định kỳ sau đó.

Vàng
Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân đang điều trị bằng vàng đường tiêm (sodium aurothiomalate) đồng thời với thuốc ức chế men chuyển, bao gồm cả enalapril.

Thuốc cường giao cảm

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

Thuốc trị đái tháo đường

Các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy việc dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng tác dụng giảm đường huyết, dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Tình trạng này có xu hướng xảy ra trong những tuần đầu điều trị phối hợp và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Rượu

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

Acid acetyl salicylic, thuốc tiêu huyết khối và thuốc chẹn β

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

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở 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.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến enalapril sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và trong quá trình theo dõi hậu mãi:

Hệ 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 ($< 1/10.000$)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Thiếu máu (bao gồm cả thiếu máu bất sản và tan máu)	Giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy xương, giảm		

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)	Rất hiếm gặp (<1/10.000)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
				toàn thể huyết cầu, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn		
Rối loạn hệ miễn dịch						Hội chứng tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (SIADH)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tụt đường huyết			
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm	Lú lẫn, lo âu, mất ngủ	Giác mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Đau đầu, ngất, thay đổi vị giác	Buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt			
Rối loạn mắt	Nhìn mờ					
Rối loạn tai và mê đạo			Ủ tai			
Rối loạn tim		Đau ngực, rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh	Đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não*, có thể là thứ phát do			



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

	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 ($< 1/10.000$)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
			tụt huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao			
Rối loạn mạch máu		Tụt huyết áp (bao gồm tụt huyết áp thể đứng)	Đỏ bừng, tụt huyết áp thể đứng	Hội chứng Raynaud		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Khó thở	Chảy nước mũi, đau họng và khàn giọng, co thắt phế quản/hen suyễn	Thâm nhiễm phổi, viêm mũi, viêm phế nang dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ái toan		
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Tiêu chảy, đau bụng	Tắc ruột, viêm tụy, nôn, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày	Viêm miệng/loét áp tơ, viêm lưỡi	Phù mạch ruột	
Rối loạn gan mật				Suy gan, viêm gan – có thể là viêm tế bào gan hoặc viêm gan ứ mật; viêm gan kèm theo hoại tử, ứ mật (bao gồm vàng da)		

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)	Rất hiếm gặp (<1/10.000)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, quá mẫn/phù mạch: đã có báo cáo về phù mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	Đỏ mề hời, ngứa, nổi mày đay, rụng tóc	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens- Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì nhiễm độc, bệnh pemphigus, đỏ da toàn thân		Một phức hợp các triệu chứng đã được báo cáo, có thể bao gồm một số hoặc tất cả các biểu hiện sau: sốt, viêm thanh mạch, viêm mạch, đau cơ/viêm cơ, đau khớp/viêm khớp, ANA dương tính, ESR tăng cao, tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện ngoài da khác cũng có thể xảy ra.
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương			Chuột rút			
Rối loạn thận và tiết niệu			Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu	Thiểu niệu		

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000)	Rất hiếm gặp (< 1/10.000)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Rối loạn vú và hệ sinh sản			Bất lực	Vú to ở nam giới		
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược	Mệt mỏi	Khó chịu, sốt			
Cận lâm sàng		Tăng kali máu, tăng creatinin huyết thanh	Tăng urê máu, hạ natri máu	Tăng men gan, tăng bilirubin huyết thanh		

*Tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn là tương đương ở nhóm dùng giả dược và nhóm đối chứng tích cực trong các thử nghiệm lâm sàng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.9335.618; Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Các đặc điểm nổi bật nhất của quá liều được ghi nhận cho đến nay là tụt huyết áp rõ rệt, khởi phát vào khoảng sáu giờ sau khi uống thuốc, kèm theo tình trạng phong bế hệ renin-angiotensin và trạng thái lơ mơ. 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, tăng thông khí, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho. Nồng độ enalaprilat huyết thanh cao hơn gấp 100 và 200 lần (so với mức thường thấy sau liều điều trị được ghi nhận) sau khi uống các liều 300 mg và 440 mg enalapril tương ứng.

Xử trí

Điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Nếu xảy ra tụt huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế sốc (nâng chân thụ động). Nếu có thể, cân nhắc điều trị bằng truyền angiotensin II và/hoặc catecholamine tĩnh mạch. Nếu mới uống thuốc, nên thực hiện các biện pháp loại bỏ enalapril maleate khỏi cơ thể (ví dụ: gây nôn, rửa dạ dày, dùng chất hấp phụ và natri sulfat). Enalaprilat có thể được loại khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Điều trị bằng máy tạo nhịp tim được chỉ định trong trường hợp nhịp tim chậm kháng trị. Cần theo dõi liên tục các dấu hiệu sinh tồn, nồng độ điện giải huyết thanh và creatinine.

12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Ma ATC: C09AA02

ACE tương tự với kininase II. Do đó, enalapril cũng có thể ức chế sự phân hủy của bradykinin – một peptide gây giãn mạch mạnh. Tuy nhiên, vai trò của cơ chế này trong tác dụng điều trị của enalapril vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Mặc dù cơ chế hạ huyết áp của enalapril được cho là chủ yếu thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, enalapril vẫn có tác dụng hạ huyết áp ở cả những bệnh nhân tăng huyết áp có nồng độ renin thấp.

Việc dùng enalapril cho bệnh nhân tăng huyết áp giúp làm giảm huyết áp khi nằm ngửa và khi đứng mà không gây tăng nhịp tim đáng kể.

Hạ huyết áp tư thế có triệu chứng ít khi xảy ra. Ở một số bệnh nhân, có thể cần vài tuần điều trị để đạt được hiệu quả giảm huyết áp tối ưu. Việc ngừng đột ngột enalapril không liên quan đến hiện tượng tăng huyết áp nhanh trở lại.

Sự ức chế hiệu quả hoạt tính của men chuyển (ACE) thường xảy ra trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống một liều đơn enalapril. Tác dụng hạ huyết áp thường khởi phát sau khoảng 1 giờ, đạt mức giảm tối đa sau 4 đến 6 giờ. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng. Tuy nhiên, ở liều khuyến cáo, tác dụng hạ huyết áp và huyết động học đã được chứng minh là duy trì trong ít nhất 24 giờ.

Trong các nghiên cứu huyết động học ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát, việc giảm huyết áp đi kèm với giảm sức cản động mạch ngoại biên, tăng cung lượng tim và ít hoặc không thay đổi nhịp tim. Sau khi dùng enalapril, lưu lượng máu thận tăng, trong khi tốc độ lọc cầu thận không thay đổi. Không có bằng chứng về tình trạng giữ natri hoặc nước. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận trước điều trị thấp, tỷ lệ này thường tăng lên.

Trong các nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn trên bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường kèm bệnh thận, việc dùng enalapril giúp làm giảm albumin niệu, bài tiết IgG niệu và tổng lượng protein niệu.

Khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, tác dụng hạ huyết áp của enalapril được tăng cường. Enalapril có thể làm giảm hoặc ngăn ngừa tình trạng hạ kali máu do thiazide gây ra. Ở bệnh nhân suy tim đang điều trị bằng digitalis và thuốc lợi tiểu, việc sử dụng enalapril không uống hoặc tiêm có liên quan đến việc giảm sức cản ngoại vi và huyết áp. Cung lượng tim tăng, trong khi nhịp tim (thường tăng ở bệnh nhân suy tim) giảm. Áp lực mao mạch phổi cũng giảm. Khả năng chịu đựng và mức độ nặng của suy tim (theo phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York - NYHA) đã được cải thiện. Các tác động này vẫn duy trì trong quá trình điều trị kéo dài.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Ở bệnh nhân suy tim mức độ nhẹ đến trung bình, enalapril làm chậm tiến triển quá trình giãn/phi đại tim và suy tim tiến triển, thể hiện qua việc giảm thể tích cuối tâm trương và tâm thu thất trái, cũng như cải thiện phân suất tổng máu.

Phòng ngừa bệnh hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Khi thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên có đối chứng (ONTARGET – *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* và VA NEPHRON-D – *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) đã đánh giá việc phối hợp thuốc ức chế men chuyển (ACE) với thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

Nghiên cứu ONTARGET được thực hiện trên các bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não, hoặc đái tháo đường typ 2 kèm bằng chứng về tổn thương cơ quan đích. Nghiên cứu VA NEPHRON-D được tiến hành trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Các nghiên cứu này cho thấy không có lợi ích đáng kể nào trên thận và/hoặc tim mạch cũng như tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp lại cao hơn so với đơn trị liệu. Do có đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng có liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó, không nên dùng phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Nghiên cứu ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) được thiết kế nhằm đánh giá lợi ích của việc thêm aliskiren vào phác đồ điều trị chuẩn có thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị kết thúc sớm do sự tăng nguy cơ các biến cố bất lợi. Tỷ lệ tử vong do tim mạch và đột quỵ đều cao hơn về mặt số liệu ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược, các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng đáng lưu ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) cũng được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

Trẻ em

Kinh nghiệm sử dụng thuốc ở bệnh nhi tăng huyết áp > 6 tuổi còn hạn chế. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 110 bệnh nhi tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi, có cân nặng ≥ 20 kg và mức lọc cầu thận (GFR) > 30 mL/phút/1,73 m², bệnh nhi có cân nặng < 50 kg được dùng enalapril với liều 0,625 mg, 2,5 mg hoặc 20 mg mỗi ngày; bệnh nhi ≥ 50 kg được dùng liều 1,25 mg, 5 mg hoặc 40 mg mỗi ngày. Việc dùng enalapril 1 lần/ngày giúp giảm huyết áp đáy theo cơ chế phụ thuộc liều. Hiệu quả hạ huyết áp phụ thuộc liều của enalapril nhất quán trên tất cả các phân nhóm (theo tuổi, giai đoạn Tanner, giới tính, chủng tộc). Tuy nhiên, các liều thấp nhất được nghiên cứu (0,625 mg và 1,25 mg), tương đương trung bình 0,02 mg/kg/ngày, dường như không mang lại hiệu quả hạ huyết áp nhất quán. Liều tối đa được nghiên cứu là 0,58 mg/kg (tối đa 40 mg) mỗi ngày. Dữ liệu về tác dụng không mong muốn ở bệnh nhi không khác biệt so với người lớn.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Enalapril dùng đường uống được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh của enalapril trong huyết thanh đạt được trong vòng khoảng 1 giờ. Dựa trên sự thu hồi trong nước tiểu, mức độ hấp thu của enalapril trong viên nén uống vào khoảng 60%. Sự hấp thu của enalapril đường uống không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong đường tiêu hóa.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Sau khi được hấp thu, enalapril đường uống được thủy phân nhanh và mạnh thành enalaprilat – một chất ức chế mạnh men chuyển angiotensin. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được khoảng 4 giờ sau khi dùng một liều enalapril đường uống. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril đường uống là khoảng 11 giờ. Ở người có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 ngày điều trị.

Phân bố

Trong phạm vi nồng độ điều trị, enalaprilat liên kết với protein huyết tương của người với tỷ lệ không quá 60%.

Chuyển hóa

Ngoại trừ quá trình chuyển hóa thành enalaprilat, không có bằng chứng cho thấy enalapril trải qua quá trình chuyển hóa đáng kể nào khác.

Thải trừ

Enalaprilat được thải trừ chủ yếu qua thận. Các thành phần chính được tìm thấy trong nước tiểu là enalaprilat, chiếm khoảng 40% liều dùng và enalapril chưa chuyển hóa (khoảng 20%).

Suy thận

Sự phơi nhiễm của enalapril và enalaprilat tăng ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 40 – 60 mL/phút), AUC ở trạng thái ổn định của enalaprilat cao hơn khoảng 2 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi dùng liều 5 mg mỗi ngày. Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 mL/phút), AUC tăng khoảng 8 lần. Với mức độ suy thận này, thời gian bán thải của enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril maleate bị kéo dài và thời gian đạt trạng thái ổn định cũng bị chậm lại. Enalaprilat có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn hệ thống bằng thẩm phân máu. Độ thanh thải thẩm phân là 62 mL/phút.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Một nghiên cứu được động học liều lặp lại đã được tiến hành trên 40 bệnh nhi tăng huyết áp (nam và nữ) từ 2 tháng đến ≤ 16 tuổi, sau khi dùng enalapril maleate đường uống hàng ngày với liều 0,07 đến 0,14 mg/kg. Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể nào về dược động học của enalaprilat ở trẻ em so với dữ liệu trên người lớn. Dữ liệu cho thấy AUC (chuẩn hóa theo liều trên trọng lượng cơ thể) tăng theo độ tuổi; tuy nhiên, AUC không tăng khi chuẩn hóa theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở trạng thái ổn định, thời gian bán thải trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính enalaprilat là 14 giờ.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi dùng một liều đơn enalapril 20 mg đường uống ở 5 phụ nữ sau sinh, nồng độ đỉnh trung bình của enalapril trong sữa mẹ là 1,7 µg/L (dao động từ 0,54 đến 5,9 µg/L), đạt được sau 4 đến 6 giờ dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trung bình của enalaprilat là 1,7 µg/L (dao động từ 1,2 đến 2,3 µg/L); thời điểm đạt đỉnh khác nhau trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Dựa trên dữ liệu về nồng độ đỉnh trong sữa, lượng hấp thu tối đa ước tính của trẻ sơ sinh bú mẹ hoàn toàn sẽ bằng khoảng 0,16% liều của mẹ (đã điều chỉnh theo cân nặng).

Một phụ nữ dùng enalapril 10 mg mỗi ngày trong 11 tháng có nồng độ đỉnh của enalapril trong sữa là 2 µg/L sau 4 giờ uống thuốc, và nồng độ đỉnh của enalaprilat là 0,75 µg/L sau khoảng 9 giờ. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được trong sữa trong vòng 24 giờ lần lượt là 1,44 µg/L và 0,63 µg/L sữa.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Nồng độ enalaprilat trong sữa không phát hiện được ($< 0,2 \mu\text{g/L}$) sau 4 giờ dùng một liều đơn enalapril 5 mg ở một người mẹ và 10 mg ở hai người mẹ; nồng độ enalapril không xác định được trong các trường hợp này.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 02 vỉ (Alu-Alu) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 03 vỉ (Alu-Alu) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 05 vỉ (Alu-Alu) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (Alu-Alu) x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C , tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Đức Hòa, Tỉnh Tây Ninh, Việt Nam.

Điện thoại: 0706888899

Email: laterrefrance@laterrefrance.vn