



**Rx** Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## ENA-LTF 5

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

*Thành phần hoạt chất: Enalapril maleate 5 mg*

*Thành phần tá dược: Crospovidone, Sodium bicarbonate, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose 112*

### 2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

*Mô tả dạng bào chế:* Viên nén tròn màu trắng, hai mặt phẳng.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị suy tim có triệu chứng.

Dự phòng các triệu chứng suy tim ở bệnh nhân suy giảm chức năng thất trái (phân suất tổng máu  $\leq 35\%$ )

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

**Cách dùng:** Thuốc dùng đường uống.

#### **Liều lượng**

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

Liều lượng tùy thuộc theo tình trạng và đáp ứng huyết áp của từng cá nhân.

*Điều trị tăng huyết áp:* Liều khởi đầu thường là 5 mg đến tối đa 20 mg/lần/ngày, tùy thuộc vào mức độ tăng huyết áp và tình trạng bệnh. Nên uống enalapril một lần mỗi ngày.

Tăng huyết áp nhẹ: Liều khởi đầu khuyến cáo 5 - 10 mg/ngày.

Bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt hóa mạnh (như tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu - thận, thiếu muối và/hoặc giảm thể tích, suy tim mất bù, hoặc tăng huyết áp trầm trọng) có thể bị hạ huyết áp quá mức sau khi dùng liều khởi đầu, nên dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn cho những bệnh nhân này và việc khởi đầu điều trị cần có sự theo dõi của bác sĩ.

Điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao trước đó có thể dẫn đến giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril, nên dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn cho những bệnh nhân này. Nếu có thể, nên ngưng thuốc lợi tiểu từ 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Nên theo dõi chức năng thận và lượng kali huyết thanh.

Liều duy trì thông thường là 20 mg/ngày và không quá 40 mg/ngày.

*Suy tim/suy giảm chức năng thất trái không triệu chứng*



Để kiểm soát triệu chứng suy tim, enalapril được sử dụng như một trị liệu hỗ trợ với thuốc lợi tiểu và khi thích hợp, với thuốc digitalis hoặc thuốc chẹn beta. Liều khởi đầu của enalapril ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng hoặc suy giảm chức năng thất trái không triệu chứng là 2,5 mg (dùng viên nén có hàm lượng thích hợp), và nên uống khi có sự theo dõi của bác sĩ để xác định tác động lần đầu của thuốc lên huyết áp.

Trong trường hợp không có hạ huyết áp có triệu chứng sau điều trị khởi đầu với enalapril trong suy tim hoặc sau khi điều trị có hiệu quả, nên tăng từ từ đến liều duy trì thông thường là 20 mg/lần/ngày hoặc 20 mg chia 2 lần/ngày, tùy theo dung nạp của bệnh nhân, việc điều chỉnh nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 - 4 tuần.

Liều tối đa 40 mg mỗi ngày, chia làm 2 lần.

Bảng 1: Liều điều chỉnh đề nghị của enalapril ở bệnh nhân suy tim/suy giảm chức năng thất trái không triệu chứng:

| Tuần        | Liều (mg/ngày)                                                                                                                                           |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tuần 1      | Ngày 1 - 3: 2,5 mg/ngày*, liều duy nhất (nên được theo dõi chặt chẽ ở người suy thận hoặc dùng thuốc lợi tiểu)<br>Ngày 4 – 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                                                                                                            |

*\*Dùng viên nén có hàm lượng thích hợp*

Nên theo dõi chặt chẽ huyết áp và chức năng thận trước và sau khi bắt đầu điều trị với enalapril, do đã có báo cáo về hạ huyết áp và hiếm hơn là suy thận sau đó. Ở bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên giảm liều thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Nếu có xảy ra hạ huyết áp sau liều khởi đầu thì không có nghĩa là tình trạng này sẽ tái diễn khi điều trị lâu dài với enalapril và không nên ngừng điều trị. Ngoài ra cũng cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết và chức năng thận.

*Suy thận:* Nhìn chung, nên kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc hoặc giảm liều. Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:

Độ thanh thải creatinin 30 – 80 ml/phút: 5 – 10 mg/ngày

Độ thanh thải creatinin 10 – 30 ml/phút: 2,5 mg/ngày\*

Độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút: 2,5 mg/ngày\* vào ngày thẩm tách máu. Enalapril được loại trừ bằng thẩm tách máu. Liều dùng trong những ngày không thẩm tách máu được điều chỉnh theo tình trạng huyết áp.

*\*Dùng viên nén có hàm lượng thích hợp*

*Người cao tuổi:* Điều chỉnh liều phù hợp với chức năng thận.

*Trẻ em:* Kinh nghiệm từ thử nghiệm lâm sàng còn hạn chế khi dùng enalapril cho trẻ em bị cao huyết áp.

Đối với trẻ em có thể nuốt được nguyên viên, liều dùng tùy theo tình trạng và đáp ứng huyết áp của từng cá nhân. Liều khởi đầu khuyến cáo là:

- Bệnh nhi từ 20 kg đến < 50 kg: 2,5 mg/lần/ngày (dùng viên nén có hàm lượng thích hợp.)
- Bệnh nhi ≥ 50 kg: 5 mg/lần/ngày.

Điều chỉnh liều theo nhu cầu của bệnh nhân, tối đa:

- Bệnh nhi từ 20 kg đến < 50 kg: 20 mg/ngày.
- Bệnh nhi ≥ 50 kg: 40 mg/ngày.





Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh và bệnh nhi có độ lọc cầu thận  $< 30$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các chất ức chế enzym chuyển (ACE)

Tiền sử phù mạch do dùng thuốc ức chế ACE.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Không kết hợp cùng với aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR  $< 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>)

Phối hợp với sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch. Không dùng enalapril trong vòng 36 giờ trước hoặc sau khi dùng sacubitril/valsartan (có chứa chất ức chế neprilysin).

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

*Hạ huyết áp có triệu chứng:*

Hạ huyết áp có triệu chứng rất hiếm gặp ở những bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp dùng enalapril, hạ huyết áp có triệu chứng có khuynh hướng dễ xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích (như do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn). Ở bệnh nhân suy tim, có hoặc không có suy thận kèm theo, hạ huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Điều này có nhiều khả năng xảy ra hơn ở bệnh nhân suy tim nặng, phản ánh qua việc dùng thuốc lợi tiểu quai, giảm natri máu hoặc tổn thương chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, khởi đầu điều trị nên được thực hiện dưới sự giám sát y tế và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ bất cứ khi nào có điều chỉnh liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Những biện pháp tương tự cũng được áp dụng ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, mà ở những bệnh nhân này hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu hạ huyết áp xảy ra, phải để bệnh nhân nằm ngửa, và nếu cần, truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với những liều tiếp theo, những liều thuốc này có thể được sử dụng không có trở ngại khi huyết áp đã được nâng lên sau bù dịch.

Ở một số bệnh nhân bị suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, huyết áp tâm thu có thể thấp hơn nữa khi dùng enalapril. Tác dụng này đã được biết trước và thường không phải là lý do để ngừng thuốc. Nếu hạ huyết áp trở nên có triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngưng thuốc.





*Phù đại cơ tim/Hẹp động mạch chủ hoặc van hai lá:*

Giống như các thuốc giãn mạch, thuốc ức chế ACE nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân hẹp van 2 lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái và tránh sử dụng trong các trường hợp như sốc tim và tắc huyết động lực đáng kể.

*Suy thận:*

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin  $< 80$  ml/phút), liều khởi đầu enalapril nên được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và chức năng đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu, theo dõi thường xuyên lượng kali và creatinin khi thăm khám y khoa thông thường cho các bệnh nhân này.

Suy thận liên quan đến sử dụng enalapril đã được báo cáo và chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận. Nếu được phát hiện và điều trị thích hợp, suy thận liên quan đến điều trị enalapril thường có thể hồi phục.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp mà không có bệnh lý mạch máu thận rõ rệt trước đó có hiện tượng tăng ure máu và creatinin huyết thanh khi sử dụng đồng thời enalapril và thuốc lợi tiểu. Tình trạng này có thể làm phát triển bệnh hẹp động mạch thận tiềm ẩn.

*Tăng huyết áp do bệnh lý mạch máu thận:*

Tăng nguy cơ hạ huyết áp và giảm chức năng thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận của thận đơn độc được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Giảm chức năng thận có thể xảy ra chỉ với thay đổi nhẹ creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, khởi đầu điều trị nên được thực hiện dưới sự giám sát y tế chặt chẽ, khởi đầu với liều thấp và theo dõi chức năng thận cẩn thận.

*Ghép thận:*

Không có kinh nghiệm liên quan đến việc sử dụng enalapril ở bệnh nhân mới được cấy ghép thận. Vì vậy, không khuyến cáo điều trị với enalapril trong trường hợp này.

*Suy gan*

Hiếm khi các chất ức chế ACE có liên quan đến hội chứng khởi đầu là vàng da ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển thành hoại tử gan bùng phát và (đôi khi) gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa biết rõ. Những bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế ACE xuất hiện vàng da hoặc tăng enzyme gan rõ rệt nên ngưng thuốc ức chế ACE và được theo dõi y tế phù 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 ghi nhận ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE. Hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng.

Enalapril nên được sử dụng một cách rất thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, đang điều trị ức chế miễn dịch, đang dùng allopurinol hoặc procainamid, hoặc có sự kết hợp của các yếu tố biến chứng này, đặc biệt ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng mà không đáp ứng với trị liệu kháng sinh tích cực, nếu dùng enalapril ở những bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và phải yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay nếu có bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào.

*Quá mẫn/Phù mạch:*

Phù mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril. Triệu chứng này có thể xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, nên ngưng dùng enalapril ngay lập tức và 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 những trường hợp sưng phù



Rất hiếm khi tử vong xảy ra do phù mạch có liên quan đến thanh quản hoặc phù lưỡi.

Bệnh nhân thuộc chủng tộc da đen đã được ghi nhận có tỉ lệ phù mạch cao hơn các chủng tộc khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan với thuốc ức chế ACE có thể có nguy cơ cao bị phù mạch khi sử dụng thuốc ức chế ACE.

*Phản ứng phản vệ trong quá trình giải miễn cảm:*

*Phản ứng phản vệ trong khi ly trích LDL:*

*Bệnh nhân thâm phân máu:*

Hạ đường huyết:

$$H_0:$$

Phẫu thuật/gây mê:

Nếu hạ huyết áp xảy ra và được suy đoán là do cơ chế này thì có thể điều chỉnh bằng cách bồi hoàn thể tích tuần hoàn.





#### *Tăng kali máu:*

Đáng ngại nhất có sự gia tăng mức kali huyết thanh ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế ACE, kể cả enalapril. Bệnh nhân có nguy cơ tăng kali máu bao gồm suy thận, thiếu năng chức năng thận, cao tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các bệnh cũ tái phát, đặc biệt là mất nước, bệnh tim mất bù cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), các chất bổ sung kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali; hoặc những bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc các chất thay thế muối chứa kali, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy thận có thể gia tăng đáng kể lượng kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây ra loạn nhịp nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Nếu bệnh nhân bắt buộc sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc kể trên, nên sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

*Lithi:* Nhìn chung không khuyến cáo kết hợp lithi và enalapril.

#### *Ức chế kép hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAAS):*

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu, giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, ức chế kép hệ thống RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế ACE, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo.

Nếu cần thiết phải sử dụng, phải thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ, theo dõi chặt chẽ và thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.

Không nên dùng kết hợp thuốc ức chế ACE và ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận.

*Trẻ em:* Kinh nghiệm về tính an toàn và hiệu quả của enalapril còn hạn chế ở trẻ em > 6 tuổi tăng huyết áp và không có kinh nghiệm trong các chỉ định khác. Dữ liệu về dược động học còn hạn chế ở trẻ em trên 2 tháng tuổi. Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ em trong các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp.

Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh và ở những bệnh nhi có độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Thai kỳ:*

Thuốc ức chế ACE không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc sử dụng thuốc ức chế ACE là cần thiết, những bệnh nhân đang mang thai nên chuyển sang sử dụng các phương pháp điều trị khác an toàn hơn. Khi phát hiện bệnh nhân mang thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc ức chế ACE ngay lập tức, và chuyển sang sử dụng các phương pháp thích hợp.

*Chủng tộc:* Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, enalapril có thể ít có tác động hạ huyết áp trên bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không da đen, có thể do tình trạng renin thấp chiếm tỉ lệ cao ở nhóm bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, tức là về cơ bản là "không chứa natri".

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

### **Thời kỳ mang thai**

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

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai khi tiếp xúc thuốc ức chế ACE trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ chưa được kết luận. Tuy nhiên, không thể loại trừ có sự gia tăng của nguy cơ này. Trừ khi việc điều trị bằng thuốc ức chế ACE là cần thiết,





Bệnh nhân có dự định mang thai nên chuyển sang dùng liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế khác đã được chứng minh an toàn trong thai kỳ.

Khi được chẩn đoán mang thai, phải ngừng điều trị với thuốc ức chế ACE ngay lập tức và nếu thích hợp nên bắt đầu với liệu pháp thay thế.

Điều trị với thuốc ức chế ACE trong ba tháng giữa và ba tháng cuối đã biết là gây độc trên bào thai người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Tình trạng thiếu nước ối ở người mẹ có lẽ là đại diện cho suy giảm chức năng thận ở thai nhi, và có thể dẫn đến sự co cứng chân tay, biến dạng sọ và mặt và giảm sản phổi.

Nếu đã dùng thuốc ức chế ACE từ tháng thứ hai của thai kỳ, khuyến cáo nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và xương sọ của thai nhi.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ để phòng hạ huyết áp.

### **Thời kỳ cho con bú**

Dữ liệu dược động học còn hạn chế cho thấy nồng độ enalapril trong sữa mẹ rất thấp. Mặc dù nồng độ này không liên quan về mặt lâm sàng nhưng không khuyến cáo sử dụng enalapril trong thời kỳ cho con bú đối với trẻ sơ sinh và trong vài tuần đầu sau khi sinh do nguy cơ giả định về những tác động trên tim mạch và thận và chưa có đủ kinh nghiệm trên lâm sàng. Trong trường hợp trẻ bú mẹ đã lớn hơn, có thể xem xét sử dụng enalapril cho người mẹ nếu cần, và phải được theo dõi về các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở trẻ.

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

Trong thời gian điều trị tăng huyết áp, choáng váng hoặc mệt mỏi có thể xảy ra nên cần phải tham khảo ý kiến của bác sĩ trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

## **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác thuốc**

*Thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch:*

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 dẫn đến tăng nguy cơ phù mạch.

*Ức chế kép hệ renin - angiotensin - aldosterone (RAAS):* Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ức chế kép RAAS thông qua việc sử dụng phối hợp với thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc ức chế ACE, hoặc aliskiren có liên quan đến tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu, và những thay đổi trong chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với đơn trị liệu.

*Thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali hoặc các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh:* Mặc dù kali huyết thường được duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết có thể xảy ra ở một số bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali, có thể gây tăng kali máu, đặc biệt ở người suy thận. Vì vậy, sự kết hợp này không được khuyến khích. Nếu buộc phải sử dụng đồng thời enalapril với bất kỳ thuốc nào kể trên, phải sử dụng một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

### *Ciclosporin*

Tăng kali huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển với ciclosporin. Nên theo dõi kali huyết trong quá trình điều trị.



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

Tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Thường gặp ( $\geq 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

### Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: Bệnh thiếu máu (bao gồm cả bất sản và tán huyết).

Hiếm gặp: Giảm bạch cầu, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, ức chế tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, nổi hạch, bệnh tự miễn.

### Rối loạn nội tiết:

Không rõ: Hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH).

### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Hạ đường huyết.

### Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Trầm cảm.

Ít gặp: Lú lẫn, bồn chồn, mất ngủ.

Hiếm gặp: Ác mộng, rối loạn giấc ngủ.

### Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Chóng mặt.

Thường gặp: Đau đầu, ngất, thay đổi vị giác.

Ít gặp: Buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt.

### Rối loạn mắt

Rất thường gặp: Mắt mờ.

### Rối loạn tai và mê đạo:

Ít gặp: Ò tai.

### Rối loạn tim

Thường gặp: Đau ngực, rối loạn nhịp, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh.

Ít gặp: Trống ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não (tỷ lệ mắc được so sánh giữa nhóm giả dược và nhóm sử dụng thuốc có kiểm soát trong các thử nghiệm lâm sàng), có lẽ thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

### Rối loạn mạch máu

Thường gặp: Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp thể đứng)

Ít gặp: Đỏ bừng, hạ huyết áp thể đứng.

Hiếm gặp: Hiện tượng Raynaud.

### Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Rất thường gặp: Ho

Thường gặp: Khó thở.

Ít gặp: Chảy nước mũi, đau họng và khan tiếng, co thắt phế quản/hen phế quản.





Hiếm gặp: Thâm nhiễm phổi, viêm mũi, viêm phế nang do dị ứng/viêm phổi bạch cầu ưa eosin.

### **Rối loạn tiêu hóa**

Rất thường gặp: Buồn nôn.

Thường gặp: Tiêu chảy, đau bụng.

Ít gặp: Tắc ruột, viêm tụy, nôn, khó tiêu, táo bón, biếng ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày - tá tràng.

Hiếm gặp: Viêm miệng/nhiệt miệng, viêm lưỡi.

Rất hiếm gặp: Phù mạch tại ruột.

### **Rối loạn gan mật**

Hiếm gặp: Suy gan, viêm tế bào gan hoặc viêm gan ứ mật, viêm gan bao gồm hoại tử, ứ mật (bao gồm vàng da).

### **Rối loạn da và các mô dưới da**

Thường gặp: Phát ban, quá mẫn/phù thần kinh - mạch: phù thần kinh - mạch ở mắt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được ghi nhận.

Ít gặp: Toát mồ hôi, ngứa, nổi mào đay, rụng tóc.

Hiếm gặp: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì gây độc, bệnh pemphigus, chứng đỏ da.

Rất hiếm gặp: Một phức hợp triệu chứng đã được ghi nhận trong đó có thể bao gồm một hoặc tất cả các triệu chứng sau đây: sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch, đau cơ/viêm cơ, đau khớp/viêm khớp, kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính, vận tốc lắng máu (ESR) tăng, tăng bạch cầu ưa eosin và bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm ánh sáng hoặc các biểu hiện ngoài da khác có thể xảy ra.

### **Rối loạn cơ xương, mô liên kết, xương**

Ít gặp: Chuột rút.

### **Rối loạn thận và tiết niệu**

Ít gặp: Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu

Hiếm gặp: Thiếu niệu

### **Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú**

Ít gặp: Bất lực

Hiếm gặp: Nữ hóa tuyến vú.

### **Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ**

Rất thường gặp: Suy nhược

Thường gặp: Mệt mỏi

Ít gặp: Khó ở, sốt

### **Cận lâm sàng**

Thường gặp: Tăng kali máu, tăng creatinin huyết thanh.

Ít gặp: Tăng ure máu, giảm natri máu

Hiếm gặp: Tăng các enzyme gan, tăng bilirubin huyết thanh.





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.

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu quá liều ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật nhất của quá liều được ghi nhận cho đến nay là hạ huyết áp rõ rệt, bắt đầu 6 giờ sau khi uống, đồng thời với phong tỏa của hệ renin - angiotensin, và choáng váng. Các triệu chứng liên quan đến quá liều các thuốc ức chế ACE có thể bao gồm sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí phổi, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho. Nồng độ enalaprilat cao hơn tương ứng 100 đến 200 lần so với liều điều trị bình thường sau khi uống enalapril 300 mg và 440 mg đã được ghi nhận.

Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị enalapril và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tĩnh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thăm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn. 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.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE)

Mã ATC: C09AA02

Enalapril maleate là muối maleate của enalapril, một dẫn xuất của hai axit amin, L-alanin và L-proline. Enzyme chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase xúc tác quá trình chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II (chất co mạch mạnh). Sau khi hấp thu, enalapril bị thủy phân thành enalaprilat, chất này ức chế ACE. Ức chế ACE dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính renin huyết tương (do ức chế sự phản hồi âm tính của sự tiết renin), và làm giảm tiết aldosterone.

ACE tương tự kininase II. Vì vậy, enalapril cũng có thể ngăn chặn sự thoái biến của bradykinin, một peptid gây giãn mạch mạnh. Tuy nhiên, điều này có đóng vai trò trong hiệu quả điều trị của enalapril hay không vẫn còn phải được làm sáng tỏ.

### Cơ chế tác dụng

Trong khi cơ chế hạ huyết áp của enalapril được cho chủ yếu là do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosteron, enalapril vẫn có tác dụng điều trị tăng huyết áp ngay cả ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp có nồng độ renin thấp.

### Tác dụng dược lực học

Sử dụng enalapril cho bệnh nhân tăng huyết áp làm giảm huyết áp cả khi nằm và đứng mà không làm tăng đáng kể nhịp tim.

Triệu chứng hạ huyết áp thể đứng ít khi xảy ra. Ở một số bệnh nhân, việc giảm huyết áp đến mức tối ưu có thể cần vài tuần điều trị. Ngừng đột ngột enalapril không liên quan đến việc tăng huyết áp nhanh chóng.

Sự ức chế hiệu quả hoạt động của ACE thường xảy ra từ 2 đến 4 giờ sau khi uống một liều enalapril riêng lẻ. Tác động hạ huyết áp thường bắt đầu sau một giờ, với mức giảm huyết áp cao





nhất đạt được từ 4 đến 6 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian tác dụng có liên quan đến liều lượng. Tuy nhiên, ở liều khuyến cáo, tác dụng hạ huyết áp và huyết động học được duy trì trong ít nhất 24 giờ.

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

Trong các nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn ở bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường có bệnh thận, đã quan sát được sự giảm albumin niệu và bài tiết IgG qua nước tiểu và tổng số protein niệu sau khi dùng enalapril.

Khi dùng cùng với thuốc lợi tiểu loại thiazid, tác dụng hạ huyết áp của enalapril được tăng cường. Enalapril có thể làm giảm nguy cơ hoặc ngăn chặn tác dụng hạ kali máu do thiazid.

Ở những bệnh nhân bị suy tim khi điều trị đồng thời enalapril với glycosid tim và thuốc lợi tiểu có tác dụng 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. Đồng thời cải thiện khả năng chịu đựng và mức độ nghiêm trọng của suy tim, được đo lường theo tiêu chí của Hiệp hội Tim mạch New York. Những tác dụng này tiếp tục duy trì trong quá trình điều trị mãn tính.

Ở những bệnh nhân bị suy tim nhẹ đến trung bình, enalapril làm chậm quá trình giãn/phi đại tim tiến triển suy tim, bằng chứng là giảm thể tích cuối tâm trương và tâm thu thất trái và cải thiện phân suất tống máu.

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

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn 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 kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc bệnh đái tháo đường typ 2 kèm theo bằng chứng về tổn thương cơ quan nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh thận đái tháo đường.

Các nghiên cứu này cho thấy phối hợp trị liệu không có tác dụng có lợi đáng kể ở thận và tim mạch, đồng thời làm tăng nguy cơ tăng kali huyết, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Do các đặc tính dược lực học tương tự của chúng, những kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế men chuyển khác và thuốc chặn thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp điều trị của thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu đã bị kết thúc sớm vì nguy cơ gia tăng các kết quả bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ đều xảy ra ở nhóm aliskiren nhiều hơn về số lượng so với nhóm giả dược; các tác dụng ngoại ý và các tác dụng phụ nghiêm trọng cần quan tâm (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm giả dược.

#### Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Thử nghiệm phòng ngừa SOLVD) đã nghiên cứu một quần thể bị rối loạn chức năng thất trái không triệu





chứng (LVEF < 35 %). 4.228 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận giả dược (n = 2.117) hoặc enalapril (n = 2.111). Ở nhóm dùng giả dược, 818 bệnh nhân bị suy tim hoặc tử vong (38,6 % so với 630 bệnh nhân ở nhóm enalapril (29,8 %) (giảm nguy cơ: 29 %; 95 % CI; 21- 36 %; p < 0,001). 518 bệnh nhân ở nhóm giả dược (24,5 %) và 434 ở nhóm enalapril (20,6 %) tử vong hoặc nhập viện do bị suy tim (giảm nguy cơ 20 %; 95 % CI; 9 - 30 %; p < 0,001).

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Thử nghiệm điều trị SOLVD) đã kiểm tra một quần thể bị suy tim sung huyết có triệu chứng do rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu < 35 %). 2.569 bệnh nhân được điều trị thông thường bệnh suy tim được phân ngẫu nhiên để nhận giả dược (n = 1.284) hoặc enalapril (n = 1.285). Có 510 trường hợp tử vong ở nhóm dùng giả dược (39,7 %) so với 452 trường hợp ở nhóm enalapril (35,2 %) (giảm nguy cơ 16 %; 95 % CI, 5 - 26 %; p = 0,0036). Có 461 ca tử vong do tim mạch ở nhóm dùng giả dược so với 399 ca ở nhóm enalapril (giảm nguy cơ 18 %, 95 % CI, 6 - 28 %, p < 0,002), chủ yếu do giảm tử vong do suy tim tiến triển (251 ở nhóm giả dược so với 209 ở nhóm enalapril, giảm nguy cơ 22 %, 95 % CI, 6-35 %). Giảm bệnh nhân tử vong hoặc nhập viện vì suy tim mất bù cấp tính (736 ở nhóm giả dược và 613 ở nhóm enalapril; giảm nguy cơ, 26 %; 95 % CI, 18 - 34 %; p < 0,0001). Nhìn chung trong nghiên cứu SOLVD, ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái, enalapril làm giảm 23 % nguy cơ nhồi máu cơ tim (95 % CI, 11 - 34 %; p < 0,001) và giảm 20 % nguy cơ nhập viện do cơn đau thắt ngực không ổn định (95 % CI, 9 - 29 %; p < 0,001).

#### Trẻ em

Kinh nghiệm sử dụng cho bệnh nhi tăng huyết áp trên 6 tuổi còn hạn chế. Trong một nghiên cứu lâm sàng liên quan đến 110 bệnh nhi tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi với trọng lượng cơ thể  $\geq 20$  kg và mức lọc cầu thận > 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, bệnh nhân nặng < 50 kg dùng 0,625, 2,5 hoặc 20 mg enalapril mỗi ngày và bệnh nhân nặng  $\geq 50$  kg dùng 1,25, 5 hoặc 40 mg enalapril mỗi ngày. Dùng enalapril một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp đầy phụ thuộc vào liều lượng. Hiệu quả hạ huyết áp phụ thuộc vào liều dùng của enalapril là nhất quán trên tất cả các phân nhóm (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 ứng với mức trung bình 0,02 mg/kg x 1 lần/ngày, dường như không mang lại hiệu quả hạ huyết áp nhất quán. Liều tối đa được nghiên cứu là 0,58 mg/kg (lên đến 40 mg) một lần mỗi ngày. Biểu hiện bất lợi đối với bệnh nhân trẻ em không khác với biểu hiện ở bệnh nhân người lớn.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Hấp thu:** Enalapril uống được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalapril đạt được trong vòng một giờ. Dựa trên sự phục hồi nước tiểu, mức độ hấp thu enalapril từ viên enalapril uống là khoảng 60 %. Sự hấp thu của enalapril đường uống không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa

Sau khi hấp thụ, enalapril uống được thủy phân nhanh chóng và toàn diện thành enalaprilat, một chất ức chế men chuyển angiotensin mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống một liều viên enalapril. Thời gian bán hủy hiệu quả để tích lũy enalaprilat sau liều enalapril uống nhiều lần là 11 giờ. Ở những đối tượng có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 ngày điều trị. Tuy nhiên, có thể xảy ra tình trạng tích tụ ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nghiêm trọng và liều lượng enalapril nên được điều chỉnh cho phù hợp. Khoảng 94 % liều uống enalapril được tìm thấy trong nước tiểu (61 %) và phân (33 %) dưới dạng enalapril hoặc enalaprilat.

**Phân bố:** Phân bố enalapril vào mô và dịch cơ thể người chưa biết đầy đủ. Khoảng 50 - 60 % enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Đã xác định được 2 vị trí gắn, một vị trí ái lực thấp, dung lượng cao và một vị trí ái lực cao, dung lượng thấp. Thuốc gắn vào vị trí sau có thể là





enalaprilat gắn vào ACE huyết thanh lưu thông, có thể giải thích cho đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài.

Thông tin về phân bố vào hệ thần kinh trung ương còn hạn chế, nhưng enalapril qua hàng rào máu não kém, hoặc không qua. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua nhau thai. Enalapril và enalaprilat vào sữa mẹ lượng rất ít.

**Chuyển hóa:** Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu ở gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Nồng độ đỉnh enalapril trong huyết thanh 40 - 80 nanogam/ml đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống một liều đơn 10 mg enalapril. Nồng độ đỉnh enalaprilat trong huyết thanh tăng tỷ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 - 40 mg. Nồng độ ổn định của enalaprilat trong huyết thanh đạt được trong vòng 30 - 60 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường uống enalapril liều 10 mg hàng ngày, trong 8 ngày mà không xảy ra tích lũy đáng kể chất chuyển hóa. Tác dụng hạ huyết áp của một liều đơn uống enalapril thường rõ trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp của liều dùng thông thường thường kéo dài trong 12 - 24 giờ, nhưng có thể giảm về phía cuối. Giảm huyết áp có thể dần dần và phải cần vài tuần điều trị trước khi đạt được đầy đủ tác dụng.

Tác dụng huyết động của enalapril bắt đầu chậm hơn và kéo dài hơn so với captopril. Ở suy tim sung huyết, tác dụng huyết động của enalapril thường rõ trong vòng 2 - 4 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ sau khi uống.

**Thải trừ:** Khi dùng đường uống,  $T_{1/2}$  là dưới 2 giờ ở người khỏe mạnh, nhưng tăng ở người suy tim, khi uống 5 mg hoặc 10 mg enalapril maleate ở người suy tim thì  $T_{1/2}$  tương ứng là 3,4 giờ hoặc 5,8 giờ.  $T_{1/2}$  của enalaprilat là 35 - 38 giờ (trong khoảng 30 - 87 giờ). 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.

### Ở bệnh nhân suy thận

Sự tiếp xúc của enalapril và enalaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 40 - 60 mL/phút), AUC ở trạng thái ổn định của enalaprilat cao hơn xấp xỉ hai lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi dùng 5 mg x 1 lần/ngày. Ở người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $\leq 30$  mL/phút), AUC tăng lên khoảng 8 lần. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril maleate kéo dài ở mức độ suy thận này và thời gian đến trạng thái cân bằng bị chậm lại. Enalaprilat có thể bị loại khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Độ thanh thải của dịch thẩm tách là 62 mL/phút.

### Trẻ em và thanh thiếu niên

Một nghiên cứu dược động học đa liều đã được thực hiện trên 40 bệnh nhi nam và nữ tăng huyết áp từ 2 tháng đến  $\leq 16$  tuổi sau khi uống hàng ngày 0,07 đến 0,14 mg/kg enalapril maleate. Không có sự khác biệt lớn về dược động học của enalaprilat ở trẻ em so với dữ liệu ở người lớn. Dữ liệu chỉ ra sự gia tăng AUC (được chuẩn hóa theo liều lượng trên trọng lượng cơ thể) khi tuổi tác tăng lên; tuy nhiên, sự gia tăng AUC không được quan sát thấy khi dữ liệu được chuẩn hóa theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở trạng thái ổn định, thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính enalaprilat là 14 giờ.

### Phụ nữ cho con bú

Sau một liều uống 20 mg duy nhất ở 5 phụ nữ sau sinh, hàm lượng enalapril trong sữa cao nhất trung bình là 1,7  $\mu\text{g/L}$  (khoảng 0,54 đến 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) vào 4 đến 6 giờ sau khi uống thuốc. Mức enalaprilat đỉnh trung bình là 1,7  $\mu\text{g/L}$  (khoảng 1,2 đến 2,3  $\mu\text{g/L}$ ); cao điểm xảy ra vào nhiều thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 24 giờ. Sử dụng dữ liệu về mức sữa cao nhất, ước tính lượng sữa tối đa của một trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoàn toàn sẽ là khoảng 0,16 % liều lượng 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 enalapril trong sữa cao nhất là 2  $\mu\text{g/l}$  đạt được 4 giờ sau một liều và mức enalaprilat cao nhất là 0,75  $\mu\text{g/l}$  khoảng 9 giờ sau khi uống. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được trong sữa trong 24 giờ tương ứng là 1,44  $\mu\text{g/l}$  và 0,63  $\mu\text{g/l}$  sữa.

Nồng độ enalaprilat trong sữa dưới mức phát hiện ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) 4 giờ sau khi dùng một liều duy nhất enalapril 5 mg ở một bà mẹ và 10 mg ở hai bà mẹ; nồng độ enalapril không được xác định.

#### 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 5 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: DDVN

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

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.