

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén
GYGARIL-5

Viên nén
GYGARIL-10

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén GYGARIL-5 chứa:

Thành phần dược chất:

Enalapril maleat5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể, tinh bột mì, natri bicarbonat, povidon (kollidon 30), copovidon, talc, silicon dioxyd.

Mỗi viên nén GYGARIL-10 chứa:

Thành phần dược chất:

Enalapril maleat10 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể, màu carmoisin red, màu black PN, tinh bột ngô, natri bicarbonat, povidon, copovidon, talc, magnesi stearat, silicon dioxyd.

2. DẠNG BÀO CHẾ

GYGARIL-5: Viên nén hình lục giác, màu trắng, một mặt có dập gạch ngang, mặt kia có dập chữ DV.

GYGARIL-10: Viên nén hình lục giác, màu nâu đỏ đậm, một mặt có dập gạch ngang, mặt kia có dập chữ DV

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị suy tim có triệu chứng.

Dự phòng suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng (phân suất tổng máu $\leq 35\%$)

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu enalapril.

Liều dùng:

Nên điều chỉnh liều dùng tùy theo từng cá thể dựa trên tình trạng của bệnh nhân và đáp ứng huyết áp.

Tăng huyết áp

Liều khởi đầu là 5 - 20 mg, dựa trên mức độ bệnh tăng huyết áp và tình trạng của bệnh nhân. Uống enalapril 1 lần/ ngày. Ở bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ, liều khởi đầu khuyến cáo là 5 - 10 mg. Bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron hoạt động mạnh (như tăng huyết áp động mạch thận, thiếu hụt thể tích và/ hoặc muối, tim mất bù hoặc tăng huyết áp nặng) có thể bị hạ huyết áp quá mức sau liều khởi đầu. Khuyến cáo dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn ở những bệnh nhân này và nên khởi đầu điều trị với sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhân có thể bị giảm thể tích và có nguy cơ hạ huyết áp nếu đã điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao trước khi khởi đầu điều trị với enalapril. Khuyến cáo dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp

hơn ở những bệnh nhân này. Nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi khởi đầu điều trị với enalapril nếu có thể. Nên theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh.

Liều duy trì thường dùng là 20 mg/ ngày. Liều duy trì tối đa là 40 mg/ ngày.

Suy tim/ rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng

Trong điều trị suy tim có triệu chứng, enalapril được dùng chung với thuốc lợi tiểu và, khi cần thiết, digitalis hoặc thuốc chẹn beta. Liều khởi đầu của enalapril ở bệnh nhân bị suy tim có triệu chứng hoặc rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng là 2,5 mg và thuốc nên được dùng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ để xác định tác dụng ban đầu lên huyết áp. Nếu không có triệu chứng hạ huyết áp, hoặc triệu chứng hạ huyết áp đã được xử trí đầy đủ sau khi khởi đầu điều trị với enalapril ở bệnh nhân suy tim, nên tăng liều từ từ lên liều duy trì thường dùng là 20 mg, dùng liều đơn hoặc chia làm 2 liều, tùy vào dung nạp của bệnh nhân. Khuyến cáo thực hiện tăng liều trong 2 - 4 tuần. Liều tối đa 40 mg/ ngày được chia làm 2 lần dùng.

Gợi ý hiệu chỉnh liều enalapril ở bệnh nhân suy tim/ rối loạn chức năng thất trái có triệu chứng:

- Tuần 1: Ngày 1 - 3: 2,5 mg x 1 lần/ ngày*. Ngày 4 - 7: 5 mg/ ngày chia làm 2 liều.
- Tuần 2: 10 mg/ ngày dùng liều đơn hoặc chia làm 2 liều.
- Tuần 3 và 4: 20 mg/ ngày dùng liều đơn hoặc chia làm 2 liều.

* Nên đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu.

Xem thêm phần “**6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**”

Bệnh nhân suy thận

Nên theo dõi chặt chẽ huyết áp và chức năng thận trước và sau khi khởi đầu điều trị với enalapril vì đã có báo cáo hạ huyết áp và suy thận (hiếm gặp hơn). Ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, nên giảm liều nếu có thể trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Hạ huyết áp sau khi dùng liều khởi đầu enalapril không chứng tỏ rằng tình trạng hạ huyết áp cũng sẽ xuất hiện trong quá trình điều trị kéo dài và không bắt buộc phải ngừng thuốc. Cũng nên theo dõi kali huyết thanh và chức năng thận.

Liều dùng cho bệnh nhân suy thận

Nói chung, nên tăng khoảng cách liều và/ hoặc liều dùng enalapril.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (Cl_{Cr}) từ 30 - 80 mL/ phút: Liều khởi đầu 5 - 10 mg/ ngày.

Bệnh nhân có Cl_{Cr} từ 10 - 30 mL/ phút: Liều khởi đầu 2,5 mg/ ngày.

Bệnh nhân có $Cl_{Cr} < 10$ mL/ phút: 2,5 mg/ ngày vào ngày chạy thận*

* Xem thêm phần “**6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**”.

Enalaprilat có thể được thẩm tách. Liều dùng vào những ngày không chạy thận nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng huyết áp.

Người cao tuổi

Liều dùng nên được điều chỉnh phù hợp với chức năng thận ở người cao tuổi.

Trẻ em

Kinh nghiệm sử dụng enalapril cho trẻ em tăng huyết áp còn hạn chế.

Đối với bệnh nhân có thể nuốt viên, liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo từng cá thể dựa trên tình trạng của bệnh nhân và đáp ứng huyết áp. Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg ở bệnh nhân từ 20 đến dưới 50 kg và 5 mg ở bệnh nhân ≥ 50 kg. Enalapril được dùng 1 lần/ ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên yêu cầu của tình trạng của bệnh nhân, liều dùng tối đa của enalapril là 20 mg/ ngày ở bệnh nhân từ 20 đến dưới 50 kg và 40 mg/ ngày ở bệnh nhân ≥ 50 kg. Không khuyến cáo dùng enalapril cho trẻ sơ sinh và trẻ em có độ lọc cầu thận (GFR) < 30 mL/ phút/ $1,73$ m² vì chưa có thông tin.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với enalapril, bất kỳ thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) nào khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định phối hợp enalapril với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60 mL/ phút/ $1,73$ m²).

Có tiền sử phù mạch do điều trị với thuốc ức chế ACE.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hạ huyết áp có triệu chứng

Hạ huyết áp có triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Ở bệnh nhân

tăng huyết áp dùng enalapril, hạ huyết áp có triệu chứng thường xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích, như dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, chạy thận, tiêu chảy hoặc nôn. Ở bệnh nhân suy tim, kèm hoặc không kèm suy thận, đã thấy có triệu chứng hạ huyết áp. Tình trạng này thường xảy ra hơn ở bệnh nhân suy tim mức độ nặng hơn, do sử dụng thuốc lợi tiểu quai liều cao, hạ natri huyết hoặc suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và theo dõi chặt chẽ khi thay đổi liều enalapril và/ hoặc thuốc lợi tiểu. Những cân nhắc tương tự cũng nên được áp dụng cho bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu hoặc bệnh mạch máu não, ở những bệnh nhân này, tình trạng hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý nếu cần thiết. Đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua không ngăn cản việc tiếp tục dùng thuốc, việc tiếp tục dùng thuốc thường không gặp khó khăn một khi huyết áp tăng sau khi bù thể tích.

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

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

Như tất cả những thuốc giãn mạch khác, nên thận trọng khi dùng thuốc ức chế ACE cho bệnh nhân bị tắc nghẽn van tim và dòng máu ra thất trái và tránh sử dụng cho bệnh nhân sốc tim và tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Suy giảm chức năng thận

Trong trường hợp suy thận ($Cl_{Cr} < 80$ mL/ phút) liều khởi đầu enalapril nên được điều chỉnh dựa trên Cl_{Cr} của bệnh nhân và sau đó là đáp ứng chức năng thận của bệnh nhân với điều trị. Theo dõi thường xuyên kali và creatinin là một phần của điều trị thông thường cho những bệnh nhân này.

Đã có báo cáo suy thận do enalapril chủ yếu ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm tắc nghẽn động mạch thận. Nếu được phát hiện kịp thời và điều trị thích hợp, suy thận do enalapril có thể khởi.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp, không có bệnh thận từ trước bị tăng ure và creatinin huyết khi dùng chung enalapril với thuốc lợi tiểu. Có thể cần phải giảm liều enalapril và/ hoặc ngừng thuốc lợi tiểu. Tình trạng này có thể làm tăng khả năng tắc nghẽn động mạch thận tiềm ẩn.

Tăng huyết áp động mạch thận

Có sự tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị tắc nghẽn động mạch thận hai bên hoặc tắc nghẽn động mạch thận còn chức năng duy nhất điều trị với thuốc ức chế ACE. Có thể xảy ra mất chức năng thận với chỉ một thay đổi nhỏ của creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp, tăng liều cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm sử dụng enalapril cho bệnh nhân được ghép thận gần đây. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng enalapril trong trường hợp này.

Suy gan

Trong trường hợp hiếm gặp, thuốc ức chế ACE có liên quan đến một hội chứng khởi đầu với vàng da ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển thành hoại tử gan tối cấp và đôi khi là tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE có triệu chứng vàng da hoặc tăng đáng kể các enzym gan nên được ngừng thuốc và có các điều trị 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 ACE. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố phức tạp, hiếm gặp giảm bạch cầu trung tính. Nên đặc biệt thận trọng khi dùng enalapril cho bệnh nhân có bệnh collagen mạch máu, đang điều trị ức chế miễn dịch, đang dùng allopurinol hoặc procainamid, hoặc tập hợp nhiều yếu tố gây biến chứng, đặc biệt là nếu đã bị suy giảm chức năng thận từ trước. Một số bệnh nhân bị nhiễm trùng nghiêm trọng và một số ít trường hợp trong đó không đáp ứng với các kháng sinh mạnh. Nếu dùng enalapril cho những bệnh nhân này, nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân thông báo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Quá mẫn/ phù mạch

Phù thần kinh mạch ở mắt, chi, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril. Tình trạng này có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp này, nên ngừng enalapril kịp thời và thực hiện theo dõi thích hợp để đảm bảo các triệu chứng đã được xử trí hoàn toàn trước khi cho bệnh nhân xuất viện. Kể cả trong những trường hợp phù chỉ xuất hiện ở lưỡi, không gây nguy hiểm trên hô hấp, bệnh nhân vẫn cần được theo dõi kéo dài vì điều trị với thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không hiệu quả.

Đã có báo cáo rất hiếm gặp tử vong do phù mạch kèm phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Bệnh nhân bị phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản thường bị tắc nghẽn đường hô hấp, đặc biệt là bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật đường hô hấp. Khi xuất hiện phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản dễ gây tắc nghẽn đường hô hấp, cần thực hiện các điều trị thích hợp, có thể bao gồm tiêm dưới da dung dịch epinephrin 1:1000 (0,3 - 0,5 mL) và/ hoặc các biện pháp đảm bảo đường thở không bị tắc nghẽn.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế ACE được báo cáo là có tỷ lệ phù mạch cao hơn so với các nhóm bệnh nhân khác.

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

Dùng chung với thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bệnh nhân dùng chung enalapril với thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch (như phù đường thở hoặc lưỡi, kèm hoặc không kèm suy hô hấp).

Phản ứng phản vệ khi thực hiện giải mẫn cảm với ong bắp cày

Đã có báo cáo hiếm gặp bệnh nhân bị các phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng khi dùng thuốc ức chế ACE trong khi thực hiện giải mẫn cảm với nọc độc ong bắp cày. Các phản ứng này có thể được tránh bằng cách ngừng tạm thời thuốc ức chế ACE trước mỗi lần thực hiện giải mẫn cảm.

Phản ứng phản vệ khi gạn tách LDL (LDL Apheresis)

Đã có báo cáo hiếm gặp bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE khi gạn tách LDL (LDL Apheresis) với dextran sulfat có phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này có thể được tránh bằng cách ngừng tạm thời thuốc ức chế ACE trước mỗi lần thực hiện gạn tách LDL.

Bệnh nhân chạy thận

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở bệnh nhân chạy thận với màng có hiệu suất lọc cao (như AN 69®) và dùng thuốc ức chế ACE. Nên cân nhắc sử dụng loại màng thẩm tách khác hoặc thuốc chống tăng huyết áp thuộc nhóm khác.

Hạ glucose huyết

Nên thông báo bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin bắt đầu sử dụng thuốc ức chế ACE theo dõi chặt chẽ glucose huyết, đặc biệt là trong tháng đầu sử dụng phối hợp.

Ho

Đã có báo cáo ho khi dùng thuốc ức chế ACE. Tình trạng đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và tự khỏi sau khi ngừng thuốc ức chế ACE. Ho do cảm ứng thuốc ức chế ACE nên được cân nhắc là một phần trong chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/ gây mê

Ở bệnh nhân thực hiện phẫu thuật lớn hoặc dùng thuốc gây mê có thể gây hạ huyết áp, enalapril ngăn chặn sự hình thành angiotensin II thứ phát cho sự giải phóng renin bù. Nếu xảy ra tình trạng hạ huyết áp và được cân nhắc là do cơ chế này, có thể xử trí bằng cách bù thể tích.

Tăng kali huyết

Tăng kali huyết thanh đã được thấy ở một số bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril. Yếu tố nguy cơ của tăng kali huyết bao gồm suy thận, chức năng thận kém đi, trên 70 tuổi, đái tháo đường, các tình trạng hiện tại đặc biệt là mất nước, tim mất bù cấp tính, nhiễm acid chuyển hóa và dùng chung với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), thực phẩm bổ sung có chứa kali hoặc các chế phẩm thay thế muối có kali; Hoặc bệnh nhân dùng các thuốc khác có thể gây tăng kali huyết thanh (như heparin, co-trimoxazol [phối hợp trimethoprim và sulfamethoxazol]). Việc sử dụng thực phẩm bổ sung có chứa kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc các chế phẩm thay thế muối có kali đặc biệt là ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali huyết có thể gây loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi tử vong. Nếu việc sử dụng phối hợp

enalapril và bất kỳ thuốc nào ở trên là cần thiết, nên thận trọng khi sử dụng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithi

Nói chung không khuyến cáo phối hợp enalapril và lithi.

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

Đã có bằng chứng việc sử dụng chung thuốc ức chế ACE với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Vì vậy không khuyến cáo phong bế kép RAAS bằng phối hợp thuốc ức chế ACE với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren.

Nếu điều trị phong bế kép được cân nhắc là thực sự cần thiết, chỉ nên thực hiện điều trị dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng chung thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Trẻ em

Thông tin về an toàn và hiệu quả của enalapril ở trẻ em bị tăng huyết áp > 6 tuổi còn hạn chế, và chưa có thông tin về các chỉ định khác. Thông tin dược động học ở trẻ em trên 2 tháng tuổi còn hạn chế. Không khuyến cáo dùng enalapril cho trẻ em cho những chỉ định khác ngoài tăng huyết áp.

Phụ nữ mang thai

Không nên khởi đầu dùng thuốc ức chế ACE trong thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục dùng thuốc ức chế ACE trong thai kỳ được cân nhắc là thiết yếu, nên thay đổi điều trị tăng huyết áp sang các thuốc chống tăng huyết áp có thông tin an toàn trong thai kỳ đã được thiết lập cho bệnh nhân có kế hoạch mang thai. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là có thai, điều trị với thuốc ức chế ACE nên được ngừng ngay lập tức và khởi đầu điều trị thay thế thích hợp.

Không khuyến cáo dùng enalapril cho phụ nữ cho con bú.

Chủng tộc

Như những thuốc ức chế enzym chuyển khác, enalapril có tác dụng hạ huyết áp thấp hơn ở bệnh nhân da đen so với các nhóm bệnh nhân khác, có thể vì trạng thái renin thấp xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp da đen.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

GYGARIL-5 có chứa tinh bột mì, tinh bột mì có thể chứa gluten, nhưng chỉ ở dạng vết, vì vậy an toàn với bệnh nhân bị bệnh không dung nạp gluten. Bệnh nhân bị dị ứng bột mì (khác với bệnh không dung nạp gluten) không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không khuyến cáo dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định dùng thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Chưa có bằng chứng dịch tễ học chắc chắn về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ, tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhẹ nguy cơ. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng thuốc ức chế ACE được cân nhắc là thật sự cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch có thai nên được thay đổi sang những thuốc chống tăng huyết áp khác có thông tin an toàn trong thai kỳ đã được thiết lập. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là đã mang thai, nên ngừng thuốc ức chế ACE ngay và, nếu phù hợp, khởi đầu thuốc chống tăng huyết áp thay thế.

Phơi nhiễm thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ làm tăng độc tính trên thai nhi ở người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm hóa cốt xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Thiếu ối ở người mẹ có thể là biểu hiện suy giảm chức năng thận ở thai nhi, có thể dẫn đến co cứng tay chân, biến dạng sọ và mặt, phổi phát triển không đầy đủ.

Nếu có phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ, khuyến cáo thực hiện siêu âm để kiểm tra chức năng thận và sọ của thai nhi.

Trẻ em có mẹ dùng thuốc ức chế ACE nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Thông tin dược động học còn hạn chế cho thấy nồng độ enalapril trong sữa mẹ là rất thấp. Mặc dù nồng độ này có vẻ như không có ảnh hưởng trên lâm sàng, không khuyến cáo dùng enalapril cho phụ nữ cho con (trẻ sinh non và trong vài tuần đầu sau sinh) bú vì nguy cơ ảnh hưởng lên

tim mạch và thận trên lý thuyết và vì chưa có đủ kinh nghiệm trên lâm sàng. Trong trường hợp trẻ lớn hơn, có thể cân nhắc dùng enalapril cho phụ nữ cho con bú nếu việc dùng thuốc là cần thiết cho người mẹ và không thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trên trẻ.

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

Cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây chóng mặt hoặc mệt mỏi.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Phong bế kép RAAS

Thông tin thử nghiệm lâm sàng cho thấy phong bế kép RAAS bằng phối hợp thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với sử dụng một thuốc tác dụng trên RAAS.

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc các chế phẩm bổ sung có chứa kali

Thuốc ức chế ACE làm giảm sự mất kali do thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), các chế phẩm bổ sung có chứa kali hoặc các chế phẩm thay thế muối có chứa kali có thể làm tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu cần dùng phối hợp vì bệnh nhân bị hạ kali huyết, nên thận trọng khi sử dụng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

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

Dùng thuốc lợi tiểu liều cao trước khi khởi đầu điều trị với enalapril có thể dẫn đến giảm thể tích và nguy cơ hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp có thể được giảm bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, tăng thể tích và lượng muối đưa vào cơ thể hoặc bằng cách khởi đầu điều trị với liều thấp.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Dùng chung với những thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril. Dùng chung với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp nhiều hơn.

Lithi

Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được báo cáo khi dùng chung lithi với thuốc ức chế ACE. Phối hợp thêm thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ lithi hơn nữa và tăng nguy cơ nhiễm độc lithi với thuốc ức chế ACE. Không khuyến cáo dùng chung enalapril với lithi, nhưng nếu cần thiết phải dùng phối hợp, nên theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết thanh.

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

Dùng chung một số thuốc gây mê nhất định, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế ACE có thể dẫn đến hạ huyết áp nhiều hơn.

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

Các NSAID bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác. Vì vậy, tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế ACE có thể bị giảm bởi NSAID bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2.

Các NSAID (bao gồm thuốc ức chế COX-2) và thuốc ức chế ACE có tác dụng cộng gộp làm tăng kali huyết thanh và có thể dẫn đến tổn thương chức năng thận. Những tác dụng này thường có thể hồi phục. Trong trường hợp hiếm gặp, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt là ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích, bao gồm bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu). Vì vậy, nên cẩn thận khi dùng phối hợp ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận. Nên bù nước đầy đủ cho bệnh nhân và cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi khởi đầu điều trị phối hợp và định kỳ sau đó.

Vàng

Phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị với vàng đường tiêm (natri aurothiomalat) và dùng chung thuốc ức chế ACE bao gồm enalapril.

Thuốc ức chế mTOR

Bệnh nhân dùng chung enalapril với thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn.

Co-trimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol)

Bệnh nhân dùng chung enalapril với co-trimoxazol có thể có nguy cơ tăng kali huyết cao hơn.

Thuốc cường giao cảm

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

Thuốc điều trị đái tháo đường

Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy phối hợp thuốc ức chế ACE và thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, thuốc hạ glucose huyết đường uống) có thể gây tăng tác dụng giảm glucose huyết và nguy cơ hạ glucose huyết. Tình trạng này thường xảy ra hơn trong tuần đầu điều trị phối hợp và ở bệnh nhân suy thận.

Rượu

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

Acid acetyl salicylic, thuốc ly giải huyết khối và thuốc chẹn beta

Enalapril có thể được dùng chung với acid acetyl salicylic (ở liều tác dụng trên tim), thuốc ly giải huyết khối và thuốc chẹn beta một cách an toàn.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn sau được báo cáo khi dùng enalapril trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Thần kinh: Chóng mặt.

Thị giác: Nhìn mờ.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Toàn thân và đường sử dụng: Suy nhược.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Thần kinh: Nhức đầu, ngất xỉu, thay đổi vị giác.

Tâm thần: Trầm cảm.

Tim: Đau ngực, loạn nhịp, đau thắt ngực, tim đập nhanh.

Mạch máu: Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp tư thế).

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, đau bụng.

Da và mô dưới da: Phát ban, quá mẫn/ phù thần kinh mạch: Đã có báo cáo phù thần kinh mạch ở mặt, chi, môi, lưỡi, thanh môn và/ hoặc thanh quản.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi.

Xét nghiệm: Tăng kali huyết, tăng creatinin huyết thanh.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu (bao gồm thiếu máu bất sản và thiếu máu tán huyết).

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ glucose huyết.

Thần kinh: Buồn ngủ, dị cảm, hoa mắt.

Tâm thần: Lú lẫn, lo lắng, mất ngủ.

Tai và mê đạo (tai trong): ù tai.

Tim: Đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não, có thể thứ phát do hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

Mạch máu: Đò bưng, hạ huyết áp tư thế.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Sổ mũi, đau họng và khàn giọng, co thắt phế quản, hen phế quản.

Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, nôn, khó tiêu, táo bón, chán ăn, khó chịu dạ dày, khô miệng, loét dạ dày.

Da và mô dưới da: Toát mồ hôi, ngứa, nổi mào đay, rụng tóc.

Cơ xương và mô liên kết: Chuột rút.

Thận và tiết niệu: Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Bất lực.

Toàn thân và đường sử dụng: Khó chịu, sốt.

Xét nghiệm: Tăng ure huyết, hạ natri huyết.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, ức chế tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn.

Tâm thần: Mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ.

Mạch máu: Hội chứng Raynaud.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Thâm nhiễm phổi, viêm mũi, viêm phế quản dị ứng/ viêm phổi tăng bạch cầu ái toan.

Tiêu hóa: Viêm/ loét áp tơ miệng, viêm thanh môn.

Gan mật: Suy gan, viêm gan tế bào gan hoặc viêm gan tắc mật, viêm gan bao gồm hoại tử, tắc mật (bao gồm vàng da).

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mụn nước, đỏ da.

Thận và tiết niệu: Thiểu niệu.

Hệ sinh dục và tuyến vú: Nữ hóa tuyến vú.

Xét nghiệm: Tăng enzym gan, tăng bilirubin huyết thanh.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Tiêu hóa: Phù mạch đường tiêu hóa.

Chưa rõ tần suất

Nội tiết: Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH).

Da và mô dưới da: Đã có báo cáo một triệu chứng phức tạp có thể bao gồm một số hoặc tất cả các triệu chứng sau: Sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch, đau cơ/ viêm cơ, ANA dương tính, tăng ESR, tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm ánh sáng hoặc các biểu hiện trên da khác.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông tin quá liều còn hạn chế ở người. Đặc điểm nổi bật nhất của các trường hợp quá liều được báo cáo là hạ huyết áp nặng, bắt đầu khoảng 6 giờ sau khi uống thuốc, đi kèm với phong bế hệ renin-angiotensin và hôn mê. Triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế ACE 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 sau khi uống 300 mg và 440 mg enalapril cao hơn thường thấy sau khi dùng liều điều trị tương ứng là 100 lần và 200 lần. Điều trị khuyến cáo khi quá liều là truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Nếu xảy ra hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế sốc. Có thể cân nhắc điều trị với angiotensin II tiêm truyền và/ hoặc catecholamin tiêm tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân vừa uống thuốc gần đây thì xử trí để loại bỏ enalapril maleat (như gây nôn, rửa dạ dày, dùng chất hấp phụ và natri sulfat). Enalapril có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách. Dùng máy tạo nhịp tim trong trường hợp chậm nhịp tim kháng điều trị. Nên theo dõi liên tục các dấu hiệu sống, điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE).

Mã ATC: C09AA02.

Enalapril maleat là dẫn xuất của 2 acid amin: L-alanin và L-prolin. Enzym chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase xúc tác cho chuyển hóa angiotensin I thành chất gây tăng huyết áp angiotensin II. Sau khi được hấp thu, enalapril maleat được thủy phân thành enalapril ức chế ACE. Sự ức chế ACE dẫn đến giảm nồng độ huyết tương của angiotensin II, dẫn đến tăng hoạt tính renin huyết tương (do loại bỏ đáp ứng ngược của sự giải phóng renin) và giảm tiết aldosteron.

ACE giống với kinase II. Như vậy enalapril cũng có thể ngăn sự phân hủy bradykinin, một peptid làm giãn mạch mạnh. Tuy nhiên, chưa rõ vai trò của tác dụng này trong hiệu quả điều trị của enalapril.

Cơ chế tác dụng

Mặc dù cơ chế hạ huyết áp của enalapril chủ yếu là ức chế RAAS, enalapril có tác dụng hạ huyết áp ở cả bệnh nhân tăng huyết áp có trạng thái renin thấp.

Dược lực học

Dùng enalapril ở bệnh nhân tăng huyết áp làm giảm huyết áp khi nằm ngửa và khi đứng mà không làm tăng đáng kể nhịp tim.

Không thường gặp hạ huyết áp tư thế có triệu chứng. Ở một số bệnh nhân, có thể cần nhiều tuần để có được tác dụng hạ huyết áp tối ưu. Ngừng đột ngột enalapril có thể gây tăng nhanh huyết áp.

Sự ức chế hoạt tính ACE có hiệu quả thường xuất hiện 2 - 4 giờ sau khi uống liều đơn enalapril. Tác dụng chống tăng huyết áp thường xuất hiện ở thời điểm 1 giờ sau khi uống, với tác dụng tối đa đạt được từ 4 - 6 giờ sau khi uống. Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc liều. Tuy nhiên, ở liều khuyến cáo, tác dụng trên huyết động được duy trì trong ít nhất 24 giờ.

Trong nghiên cứu huyết động ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, sự giảm huyết áp được đi kèm với giảm sức cản động mạch ngoại biên, tăng dòng máu ra khỏi tim và ít hoặc không có thay đổi về nhịp tim. Sau khi uống enalapril, có sự tăng dòng máu thận, tốc độ lọc cầu thận không thay đổi. Không có bằng chứng của sự giữ natri hoặc nước. Tuy nhiên, ở bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận thấp trước khi điều trị, tốc độ lọc cầu thận thường tăng.

Trong nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn ở bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường bị bệnh thận, đã có báo cáo giảm albumin niệu và sự thải trừ IgG qua nước tiểu và tổng lượng protein trong nước tiểu sau khi uống enalapril.

Khi dùng chung enalapril và thuốc lợi tiểu thiazid, tác dụng hạ huyết áp của enalapril tăng ít hơn. Enalapril có thể giảm hoặc ngăn cản tình trạng hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu thiazid.

Ở bệnh nhân suy tim điều trị với digitalis và thuốc lợi tiểu, sử dụng enalapril đường uống hoặc tiêm có liên quan đến giảm sức cản ngoại biên và huyết áp. Dòng máu ra ở tim tăng trong khi nhịp tim (thường tăng ở bệnh nhân suy tim) giảm. Huyết áp động mạch phổi cũng bị giảm. Khả năng tập thể dục và mức độ nặng của suy tim, đo theo thang NYHA được cải thiện. Những tình trạng này tiếp diễn trong quá trình điều trị.

Ở bệnh nhân suy tim nhẹ đến vừa, enalapril làm chậm tiến triển quá trình giãn nở/ lớn thêm và suy tim, như kết quả của sự giảm giảm thể tích tâm thu và tâm trương thất trái và cải thiện phân suất tổng máu.

Phong bế kép RAAS

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn (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 phối hợp thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường tuýp 2 có bằng chứng tổn thương cơ quan đích. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Những nghiên cứu này cho thấy không có lợi ích đáng kể trên thận và/ hoặc hạ huyết áp so với điều trị đơn trị. Vì đặc tính dược động học tương tự nhau, những kết quả này cũng có thể đúng với các thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II khác.

Vì vậy không nên dùng chung thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở 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 dùng thêm aliskiren vào điều trị chuẩn của một thuốc ức chế ACE hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 có bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu bị kết thúc sớm vì có sự gia tăng nguy cơ kết quả không mong muốn. Tỷ lệ chết do tim mạch và đột quỵ, tác dụng không mong muốn và các biến chứng không mong muốn nghiêm trọng (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) cao hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm chứng.

Trẻ em

Kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em > 6 tuổi bị tăng huyết áp còn hạn chế. Trong một thử nghiệm lâm sàng trên 110 trẻ em tăng huyết áp từ 6 - 16 tuổi có thể trọng ≥ 20 kg và tốc độ lọc cầu thận > 30 mL/ phút/ 1,73 m², bệnh nhân < 50 kg dùng 0,625 mg hoặc 2,5 mg hoặc 20 mg enalapril/ ngày và bệnh nhân ≥ 50 kg dùng 1,25 mg hoặc 5 mg hoặc 40 mg enalapril/ ngày. Enalapril được dùng 1 lần/ ngày làm giảm huyết áp đầy phụ thuộc liều dùng. Hiệu quả giảm

huyết áp phụ thuộc liều của enalapril không thay đổi trên tất cả các nhóm bệnh nhân nhỏ (tuổi tác, trạng thái Tanner, giới tính, chủng tộc). Tuy nhiên, liều thấp nhất được nghiên cứu, 0,625 mg và 1,25 mg, tương ứng với liều trung bình 0,02 mg/ kg x 1 lần/ ngày, không cho tác dụng giảm huyết áp ổn định. Liều tối đa được nghiên cứu là 0,58 mg/ kg (lên đến 40 mg) x 1 lần/ ngày. Thông tin tác dụng không mong muốn ở trẻ em giống như ở người lớn.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Enalapril maleat được hấp thu nhanh sau khi uống, với nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalapril đạt được trong vòng 1 giờ. Dựa trên tỷ lệ hồi phục trong nước tiểu, tỷ lệ hấp thu của enalapril đường uống là khoảng 60%. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong đường tiêu hóa.

Sau khi uống, enalapril được thủy phân nhanh và nhiều thành enalaprilat, một chất ức chế ACE mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của enalaprilat đạt được từ 3 - 4 giờ sau khi uống. Thời gian bán thải để tích lũy enalaprilat sau khi dùng liều lặp lại enalapril là 11 giờ. Ở đối tượng có chức năng thận bình thường, nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định của enalaprilat đạt được sau 4 ngày điều trị.

Phân bố

Trong khoảng nồng độ điều trị, enalaprilat gắn kết với protein huyết tương ở người không quá 60%.

Chuyển hóa

Ngoại trừ sự chuyển hóa thành enalaprilat, không có bằng chứng cho sự chuyển hóa đáng kể nào của enalapril.

Thải trừ

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

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

AUC của enalapril và enalaprilat ở bệnh nhân suy thận tăng. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (Cl_{Cr} từ 40 - 60 mL/ phút), AUC của enalaprilat ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 2 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi uống enalapril x 1 lần/ ngày. Ở bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{Cr} \leq 30$ mL/ phút), AUC tăng khoảng 8 lần. Thời gian bán thải và thời gian để đạt được trạng thái ổn định của enalaprilat sau khi dùng enalapril maleat liều lặp lại bị kéo dài ở mức độ suy thận này. Enalaprilat có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn chung bằng thẩm tách. Độ thanh thải khi thẩm tách là 62 mL/ phút.

Trẻ em và thiếu niên

Một nghiên cứu dược động học khi dùng liều lặp lại đã được thực hiện ở 40 bệnh nhân trẻ em nam và nữ bị tăng huyết áp từ 2 đến dưới 16 tuổi sau khi uống enalapril maleat hàng ngày, liều 0,07 - 0,14 mg/ kg. Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của enalaprilat ở trẻ em so với thông tin ở người lớn. Thông tin cho thấy có sự tăng AUC (hiệu chỉnh theo thể trọng) khi tuổi tăng; Tuy nhiên, không thấy có sự tăng AUC khi hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở trạng thái ổn định, thời gian bán thải trung bình cho tích lũy enalaprilat là 14 giờ.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi uống liều đơn 20 mg enalapril ở 5 phụ nữ sau khi sinh, nồng độ đỉnh trung bình của enalapril trong sữa là 1,7 μ g/ L (trong khoảng 0,54 - 5,9 μ g/ L) trong 4 - 6 giờ sau khi uống. Nồng độ đỉnh trung bình của enalaprilat là 1,7 μ g/ L (trong khoảng 1,2 - 2,3 μ g/ L); Nồng độ đỉnh đạt được tại nhiều thời điểm khác nhau trong vòng 24 giờ sau khi uống. Từ thông tin nồng độ đỉnh trong sữa, lượng thuốc thu nhận ở trẻ em chỉ bú sữa mẹ là khoảng 0,16% liều dùng ở mẹ hiệu chỉnh theo thể trọng. Một phụ nữ uống enalapril 10 mg/ ngày trong 11 tháng có nồng độ đỉnh enalapril trong sữa là 2 μ g/ L 4 giờ sau khi dùng thuốc và nồng độ đỉnh enalapril là 0,75 μ g/ L khoảng 9 giờ sau khi uống. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được trong sữa trong vòng 24 giờ là 1,44 μ g/ L và 0,63 μ g/ L tương ứng. Nồng độ enalaprilat trong sữa dưới ngưỡng phát hiện (< 0,2 μ g/ L) 4 giờ sau khi dùng liều đơn enalapril 5 mg ở một người mẹ và 10 mg ở hai người mẹ; Nồng độ enalapril chưa được xác định.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

GYGARIL-5: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

GYGARIL-10: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản:

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

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

Tên sản phẩm:	GYGARIL-5
Mã số toa:	0125.T1
Kiểm soát sửa đổi:	Sửa toa theo CV đồng ý thay đổi toa và mẫu nhãn 13645QLD-ĐK
Nhân viên thiết kế:	