

MẪU NHÃN THUỐC

1. Bao bì trực tiếp:

- Vỉ 10 viên nén.



2. Bao bì ngoài:

- Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.



TP. Long Xuyên, ngày 29 tháng 8 năm 2018

TL. TỔNG GIÁM ĐỐC

PTGT. Quản Lý Chất Lượng

ĐS. Phạm Thị Bích Thủy

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu 27/02/2019

DS. Pham Thi Bích Thủy

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx
AGINARIL[®] 5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên AGINARIL 5 chứa 5 mg Enalapril maleat.

Thành phần tá dược:

DC. Lactose, Microcrystallin cellulose 101, Pregelatinized starch, Croscarmellose natri, Natri hydrocarbonat, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat.

Dạng bào chế: Viên nén tròn, màu trắng, một mặt trơn, một mặt có gạch ngang bề đôi được, đường kính 8 mm.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị suy tim có triệu chứng.

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

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Uống viên thuốc với 1 cốc nước. Thuốc có thể uống trước, trong và sau bữa ăn.

Liều dùng:

Liều lượng enalapril phải được điều chỉnh theo dung nạp và đáp ứng của người bệnh.

Điều trị tăng huyết áp:

Liều khởi đầu: 5 đến tối đa 20 mg, uống một lần mỗi ngày, tùy thuộc vào mức độ tăng huyết áp và tình trạng của bệnh nhân.

Trong tăng huyết áp nhẹ, liều khởi đầu khuyến cáo là 5 đến 10 mg. Bệnh nhân có hệ thống renin - angiotensin - aldosteron được kích hoạt mạnh (như tăng huyết áp do mạch máu thận, mất muối và/hoặc giảm thể tích, tim mất bù, hoặc tăng huyết áp nặng) có thể bị giảm huyết áp quá mức sau liều khởi đầu. Một liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân như vậy và bắt đầu điều trị nên diễn ra dưới sự giám sát y tế.

Đối với bệnh nhân được điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích và có nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân này. Nếu có thể, nên ngưng dùng thuốc lợi tiểu từ 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Chức năng thận và kali huyết thanh cần được theo dõi.

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

Suy tim/loạn năng thất trái không triệu chứng:

Trong điều trị suy tim có triệu chứng, enalapril được sử dụng kết hợp với thuốc lợi tiểu, và khi thích hợp, digitalis hoặc các thuốc chẹn beta. Liều khởi đầu enalapril ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng hoặc loạn năng thất trái không triệu chứng là 2,5 mg và cần được giám sát chặt chẽ để xác định hiệu

quả ban đầu đối với huyết áp. Nếu không có hạ huyết áp triệu chứng hoặc hiệu quả sau khi bắt đầu điều trị với enalapril trong bệnh suy tim, nên tăng liều dần đến liều duy trì thông thường là 20 mg, dùng một lần hoặc chia thành 2 liều, theo khả năng dung nạp của bệnh nhân. Việc tăng liều này nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 tuần. Liều tối đa 40 mg mỗi ngày chia làm 2 lần. Tăng liều enalapril ở bệnh nhân suy tim/loạn năng thất trái không triệu chứng có thể thực hiện theo bảng sau:

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

* Cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu.

Huyết áp và chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ trước và sau khi bắt đầu điều trị với enalapril vì hậu quả hạ huyết áp và (hiếm khi) suy thận đã được báo cáo. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên giảm liều nếu có thể trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Sự xuất hiện của hạ huyết áp sau liều khởi đầu của enalapril không có nghĩa là hạ huyết áp sẽ tái diễn trong khi điều trị mãn tính với enalapril và không loại trừ việc tiếp tục sử dụng thuốc. Kali huyết thanh và chức năng thận cũng cần được theo dõi.

Điều chỉnh liều trong suy thận:

Thông thường khoảng cách giữa các liều được kéo dài và/hoặc giảm liều (dựa vào độ thanh thải creatinin).

Liều dùng trong suy thận:

Độ thanh thải creatinin (CrCl) ml/phút	Liều ban đầu mg/ngày
30 < CrCl < 80 ml/phút	5 - 10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/phút	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/phút	2,5 mg vào ngày lọc máu*

* Enalaprilat có thể thẩm tách được. Liều dùng vào những ngày không chạy thận nên được điều chỉnh theo huyết áp.

Điều chỉnh liều trong suy gan:

Enalapril thủy phân thành enalaprilat có thể bị chậm, nhưng tác dụng dược lý không thay đổi; không cần chỉnh liều.

Người cao tuổi:

Liều dùng phù hợp với chức năng thận của người cao tuổi.

Trẻ em:

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đối với việc dùng enalapril ở trẻ em bệnh cao huyết áp.

Đối với trẻ em có thể nuốt thuốc viên, liều dùng được chỉ định cho từng trẻ căn cứ trên hồ sơ bệnh nhân và đáp ứng huyết áp. Liều bắt đầu khuyến cáo là 2,5 mg cho bệnh nhân từ 20 kg đến < 50 kg

và 5 mg cho bệnh nhân ≥ 50 kg. Enalapril được dùng 1 lần/ngày. Liều dùng được điều chỉnh theo nhu cầu của bệnh nhân đến tối đa là 20 mg/ngày đối với người từ 20 kg đến < 50 kg và 40 mg cho người ≥ 50 kg.

Không khuyến cáo dùng enalapril cho trẻ sơ sinh và trẻ em có vận tốc lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m² vì không có sẵn dữ liệu.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Dị ứng hoặc quá mẫn với enalapril hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phù mạch khi mới bắt đầu điều trị với các chất ức chế ACE nói chung.

Hẹp động mạch thận hai bên thận hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

Hẹp van động mạch chủ, và bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Hạ huyết áp có trước.

Phối hợp với sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận có GFR dưới 60 ml/phút/1,73m².

Phụ nữ có thai đang ở 6 tháng cuối của thai kỳ.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hạ huyết áp có triệu chứng

Hạ huyết áp có triệu chứng hiếm thấy ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp dùng enalapril, hạ huyết áp có triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích máu, như dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm phân, tiêu chảy hoặc nôn. Ở những bệnh nhân suy tim, có hoặc không có kèm suy thận, đã quan sát thấy hạ huyết áp có triệu chứng. Điều này có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân suy tim nặng hơn, do dùng thuốc lợi tiểu quai liều cao, hạ natri máu hoặc suy chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị dưới sự giám sát y tế và bệnh nhân phải được theo dõi mỗi lần chỉnh liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Những lưu ý tương tự có thể áp dụng cho bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ hoặc bệnh lý mạch máu não vì huyết áp giảm 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 vị trí nằm ngửa và, nếu cần, nên truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định cho việc tiếp tục điều trị và thường không có gì trở ngại khi dùng liều tiếp theo khi huyết áp đã tăng lên sau khi bù đủ dịch.

Ở một số bệnh nhân bị suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, việc giảm huyết áp toàn thân có thể xảy ra với enalapril. Tác dụng này đã được biết trước, và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu hạ huyết áp trở nên có triệu chứng, có thể giảm liều và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu và/hoặc enalapril.

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

Như với tất cả các thuốc giãn mạch, các chất ức chế ACE nên được cảnh báo ở những bệnh nhân hẹp van hai lá và nghẽn dòng máu ra khỏi tâm thất trái và 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 creatinin < 80 ml/phút), liều enalapril ban đầu cần được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân (xem hướng dẫn điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận ở mục *Cách dùng, liều dùng*) và sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh

nhân. Theo dõi thường quy lượng kali và creatinin là một phần của việc thăm khám y khoa thông thường cho các bệnh nhân này.

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

Một số bệnh nhân tăng huyết áp, không có biểu hiện bệnh thận từ trước đã tăng urê và creatinin trong máu khi enalapril được dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Có thể cần giảm liều enalapril và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu. Tình trạng này có thể nặng hơn nếu bệnh nhân bị hẹp động mạch thận.

Tăng huyết áp do mạch máu thận

Có nguy cơ tăng huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận duy nhất được điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhỏ trong creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế chặt chẽ với liều thấp, điều chỉnh liều lượng cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm liên quan đến việc sử dụng enalapril ở bệnh nhân vừa ghép thận. Do đó, không nên điều trị những bệnh nhân này bằng enalapril.

Suy gan

Hiếm khi điều trị với các thuốc ức chế ACE gây ra hội chứng vàng da, ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển đến hoại tử gan bùng phát dẫn đến tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa biết rõ. Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE bị vàng da hoặc tăng men gan nên ngừng thuốc ức chế ACE và được theo dõi y tế thích hợp.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xảy ra. Enalapril nên được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu collagen, đang điều trị ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc kết hợp các yếu tố biến chứng này, đặc biệt nếu bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân này bị nhiễm trùng nghiêm trọng, vài trường hợp trong số đó không đáp ứng với liệu pháp kháng sinh đặc trị. Nếu dùng enalapril ở những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và bệnh nhân cần được hướng dẫn để báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Quá mẫn cảm/Phù mạch

Phù mạch ở mặt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin, bao gồm enalapril. Triệu chứng này có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trong khi điều trị. Trong trường hợp này, cần ngưng dùng enalapril ngay lập tức 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 trường hợp sưng phù chỉ khu trú ở lưỡi, không gây suy hô hấp, bệnh nhân cần được tiếp tục quan sát vì việc điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đáp ứng đủ.

Trong vài trường hợp rất hiếm đã ghi nhận có tử vong do phù mạch liên quan đến phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Bệnh nhân phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường hô hấp, đặc biệt ở những người có tiền sử phẫu thuật đường hô hấp. Ở những trường hợp này, cần điều trị cấp cứu ngay, có thể bao gồm giải pháp tiêm dưới da epinephrin 1: 1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp đảm bảo kịp thời.

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

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

Bệnh nhân điều trị đồng thời thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm Hymenoptera

Hiếm gặp bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE bị phản ứng dạng phản vệ đe dọa tính mạng trong khi đang điều trị giải mẫn cảm với nọc độc *Hymenoptera*. Để tránh các phản ứng này tạm ngừng điều trị thuốc ức chế ACE trước mỗi lần giải mẫn cảm.

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

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

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Các phản ứng dạng phản vệ đã được ghi nhận ở bệnh nhân thẩm phân máu với màng thẩm phân có tốc độ thẩm phân cao (như là AN 69®) và điều trị đồng thời với một thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân này cần xem xét việc sử dụng một loại màng thẩm phân khác hoặc nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Hạ đường huyết

Bệnh nhân đái tháo đường đang dùng thuốc uống trị đái tháo đường hoặc insulin, nên kiểm soát chặt chẽ mức đường huyết đặc biệt là trong tháng đầu điều trị phối hợp với thuốc ức chế men chuyển.

Ho

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế ACE. Diễn hình là ho khan, dai dẳng và tự hết khi ngưng thuốc. Ho do thuốc ức chế ACE phải được xem xét khi chẩn đoán phân biệt nguyên nhân gây ho.

Phẫu thuật/Gây mê

Ở bệnh nhân đại phẫu hoặc trong khi gây mê với các thuốc làm hạ huyết áp, enalapril có thể ức chế sự tạo thành angiotensin II thứ phát do phóng thích renin bù trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được nghĩ là do cơ chế này thì có thể điều chỉnh bằng cách bồi hoàn thể tích tuần hoàn.

Tăng kali máu

Đã ghi nhận sự tăng nồng độ kali trong huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế ACE, bao gồm cả enalapril. Các yếu tố nguy cơ tăng kali máu bao gồm suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi (> 70 tuổi), đái tháo đường, các tình trạng liên quan, đặc biệt mất nước, mất bù tim cấp tính, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren, hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali; hoặc những bệnh nhân dùng các loại thuốc khác liên quan đến tăng kali huyết thanh (như heparin). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc các chất thay thế muối chứa kali đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây ra chứng loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu sử dụng đồng thời enalapril và bất kỳ tác nhân nào nêu trên được coi là cần thiết, nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh.

Lithi

Nói chung không khuyến cáo kết hợp lithi với enalapril.

Sự phong tỏa kép của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận

(kể cả suy thận cấp). Sự phong tỏa kép của RAAS thông qua việc sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo.

Nếu điều trị phong tỏa kép được coi là hoàn toàn cần thiết, điều này chỉ nên xảy ra dưới sự giám sát của chuyên gia và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có bệnh thận do tiểu đường.

Lactose

Thuốc này chứa lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trẻ em

Kinh nghiệm về hiệu quả và an toàn ở trẻ em tăng huyết áp > 6 tuổi còn hạn chế, nhưng không có kinh nghiệm trong các chỉ định khác. Số liệu dược động học hạn chế ở trẻ em trên 2 tháng tuổi. Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ em trong các chỉ định khác so với tăng huyết áp.

Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh và ở những bệnh nhi có tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m², vì không có sẵn dữ liệu.

Mang thai

Các thuốc ức chế ACE không nên được dùng trong khi mang thai. Trừ khi điều trị ức chế ACE tiếp tục được coi là cần thiết, bệnh nhân dự định mang thai nên được thay đổi thuốc điều trị hạ huyết áp khác để sử dụng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, nên ngừng ngay lập tức việc điều trị bằng thuốc ức chế ACE, và, nếu thích hợp, nên bắt đầu điều trị thay thế bằng thuốc khác.

Khác biệt về chủng tộc

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, enalapril dường như kém hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với trên các nhóm bệnh nhân màu da khác, có thể là do trạng thái renin thấp chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

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

Thời kỳ có thai:

Giống các chất ức chế ACE khác, enalapril có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ mang thai sử dụng thuốc.

Sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây bệnh dẫn đến chết thai và tổn thương cho trẻ sơ sinh, gồm: Hạ huyết áp, giảm sản sọ sơ sinh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong.

Phải ngừng dùng enalapril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sĩ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.

Thời kỳ cho con bú:

Enalapril bài tiết vào sữa mẹ. Với liều điều trị thông thường, nguy cơ về tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ rất thấp.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc, tuy nhiên, nên thận trọng vì trong thời gian uống thuốc có thể biểu hiện như: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Sự phong tỏa kép của hệ thống renin - angiotensin - aldosteron (RAAS)

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự phong tỏa kép của hệ thống renin - angiotensin - aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan với tần số cao hơn của các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc chỉ dùng một chất RAAS.

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc chất bổ sung kali

Các chất ức chế ACE làm giảm sự mất kali do lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu sử dụng đồng thời được chỉ định do đã xác định hạ kali máu, nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

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

Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến sụt giảm thể tích và nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng enalapril. Các tác dụng hạ huyết áp có thể được giảm bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, bằng cách tăng thể tích hoặc tăng dùng muối hoặc bằng cách bắt đầu điều trị với liều thấp enalapril.

Các thuốc chống cao huyết áp khác

Việc sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác, hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm huyết áp.

Lithi

Sự gia tăng nồng độ và độc tính của lithi trong huyết thanh có hồi phục đã được ghi nhận khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế ACE. Khi dùng chung thuốc lợi tiểu loại thiazid với thuốc ức chế ACE có thể làm tăng nguy cơ độc tính của lithi. Không khuyến cáo dùng enalapril chung với lithi, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp thì phải theo dõi cẩn thận mức lithi trong huyết thanh.

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng/Thuốc chống loạn thần/Thuốc gây mê

Khi dùng chung thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến giảm huyết áp hơn nữa.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm các chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (COX-2)

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

Dùng đồng thời NSAID (bao gồm thuốc ức chế COX-2) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc thuốc ức chế ACE gây tác động cộng hợp tăng kali huyết thanh và dẫn đến suy giảm chức năng thận. Các tác động này thường có thể hồi phục. Hiếm khi, suy thận cấp có thể xảy ra, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận (chẳng hạn như người già hoặc bệnh nhân bị suy giảm thể tích, kể cả những người dùng thuốc lợi tiểu). Do đó, sự phối hợp nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận. Bệnh nhân cần được bổ sung nước đầy đủ và nên cân nhắc để theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị kết 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 xảy ra tuy hiếm sau khi sử dụng vàng dưới dạng tiêm (như natri aurothiomalat) ở bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc ức chế ACE bao gồm cả enalapril.

Thuốc ức chế mTOR

Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể

làm tăng nguy cơ phù mạch.

Giao cảm

Thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển.

Thuốc trị đái tháo đường

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

Rượu

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

Acid acetylsalicylic, thuốc tan huyết khối và thuốc chẹn beta

Enalapril có thể sử dụng đồng thời với acid acetylsalicylic (ở các liều dùng cho bệnh lý tim mạch), thuốc tan huyết khối, thuốc chẹn beta.

Trẻ em

Các nghiên cứu 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.

Tác dụng không mong muốn:

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

ADR thường nhẹ và thoáng qua nhưng có khoảng 3% đến 6% người dùng thuốc phải ngừng điều trị. Đã có biểu hiện hạ huyết áp triệu chứng khá nặng sau khi dùng liều enalapril đầu tiên; có đến 2 - 3% số người trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngừng điều trị, đặc biệt với những người suy tim, hạ natri huyết, và với người cao tuổi được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Ở người suy tim sung huyết thường xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu dùng enalapril ở người điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Chức năng thận xấu đi (tăng nhất thời urê và tăng nồng độ creatinin huyết thanh) đã xảy ra ở khoảng 20% người tăng huyết áp do bệnh thận, đặc biệt ở những người hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có một thận.

Rất thường gặp

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt.

Rối loạn mắt: Mờ mắt.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ: Suy nhược.

Thường gặp

Rối loạn tâm thần: Phiền muộn.

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, ngất, thay đổi vị giác.

Rối loạn tiêu hoá: Tiêu chảy, đau bụng.

Rối loạn tim mạch: Đau ngực, rối loạn nhịp, đau thắt ngực, nhịp tim nhanh.

Rối loạn mạch máu: Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp thể đứng).

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, quá mẫn cảm/phù mạch: Phù mắt, tay chân, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ: Mệt mỏi.

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

Ít gặp

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu (bao gồm cả thiếu máu bất sản và tan máu).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần: Nhầm lẫn, căng thẳng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh: Buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt.

Rối loạn tai và mê cung: Ò tai.

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

Rối loạn mạch máu: Đỏ bừng, hạ huyết áp thể đứng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Sổ mũi, viêm họng và khàn giọng, co thắt phế quản/hen suyễn.

Rối loạn tiêu hoá: Tắc ruột, viêm tụy, nôn mửa, khó tiêu, táo bón, biếng ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày tá tràng.

Rối loạn da và mô dưới da: Toát mồ hôi, ngứa, nổi mề đay, rụng tóc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Co cứng cơ (vọp bẻ).

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

Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú: Liệt dương.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ: Suy nhược, sốt.

Xét nghiệm: Tăng urê máu, hạ natri máu.

Hiếm gặp

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tủy xương, thiếu máu bất sản, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn dịch.

Rối loạn tâm thần: Giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ.

Rối loạn mạch máu: Hiện tượng Raynaud.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Thâm nhiễm phổi, viêm mũi, viêm phế nang dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin.

Rối loạn tiêu hoá: Viêm miệng/loét miệng, viêm lưỡi.

Rối loạn gan mật: Suy gan, viêm gan - hoặc là tế bào gan hoặc ứ mật, viêm gan bao gồm hoại tử, ứ mật (bao gồm vàng da).

Rối loạn da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì nhiễm độc, pemphigus, đồ da.

Rối loạn thận và tiết niệu: Ít nước tiểu.

Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú: To vú đàn ông.

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

Rất hiếm gặp

Rối loạn tiêu hoá: Phù mạch ruột.

Chưa rõ tần suất

Rối loạn nội tiết: Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (SIADH).

Rối loạn da và mô dưới da: Một triệu chứng phức tạp đã được báo cáo có thể bao gồm một số hoặc tất cả những điều sau đây: Sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch máu, đau cơ/viêm cơ, đau khớp/viêm khớp, ANA dương tính, tăng ESR, tăng bạch cầu ưa eosin và tăng bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm ánh sáng hoặc các biểu hiện ngoài da khác có thể xảy ra.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều: Tài liệu về quá liều của enalapril ở người còn hạn chế.

Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng.

Xử trí: Khi xảy ra quá liều, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh 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. Thẩm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng huyết áp - Thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Mã ATC: C09AA02.

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

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

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

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

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

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

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, khoảng 60% liều enalapril được hấp thu từ đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 11 giờ. Tác dụng huyết động học kéo dài khoảng 24 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Sau khi hấp thu, enalapril được thủy phân nhiều ở gan thành enalaprilat. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh xuất hiện trong vòng 3 đến 4 giờ.

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

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

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

Chuyển hóa, thải trừ: 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.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy thận

Sự tiếp xúc của enalapril và enalaprilat được tăng lên ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 40 - 60 ml/phút) AUC của enalaprilat ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng hai lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi dùng 5 mg mỗi ngày một lần. Trong suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq$ 30 ml/phút), AUC tăng khoảng 8 lần. Nửa đời hiệu quả của enalaprilat sau nhiều liều enalapril maleat kéo dài ở bệnh nhân suy thận nặng và thời gian đạt trạng thái ổn định bị chậm lại. Enalaprilat có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng cách thẩm tách máu. Độ thanh thải lọc máu 62 ml/phút.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan, việc loại bỏ enalaprilat có thể kéo dài. Quá trình thủy phân enalapril thành enalaprilat có thể bị chậm và/hoặc suy giảm ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi

Người cao tuổi có thể chức năng thận suy giảm, liều dùng nên điều chỉnh phù hợp với chức năng thận của người cao tuổi.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Một nghiên cứu dược động học đa liều được tiến hành ở 40 bệnh nhân nam và nữ tăng huyết áp độ tuổi từ 2 tháng tuổi đến $\leq$ 16 tuổi sau khi uống hàng ngày từ 0,07 đến 0,14 mg/kg enalapril maleat. Không có sự khác biệt lớn trong dược động học của enalaprilat ở trẻ em so với dữ liệu ở người lớn. Các dữ liệu cho thấy sự gia tăng AUC (liều tính theo trọng lượng cơ thể) tăng theo tuổi; tuy nhiên, sự gia tăng AUC không được quan sát thấy khi dữ liệu được chuẩn hóa bởi diện tích bề mặt cơ thể. Ở trạng thái ổn định, nửa đời hiệu quả trung bình để tích lũy enalaprilat là 14 giờ.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi uống một liều duy nhất 20 mg enalapril ở năm phụ nữ sau sinh, nồng độ tối đa trung bình của enalapril trong sữa là 1,7 μ g/l (chênh lệch từ 0,54 đến 5,9 μ g/l), 4 đến 6 giờ sau khi uống. Nồng độ tối đa trung bình của enalaprilat trong sữa là 1,7 μ g/l (chênh lệch khoảng 1,2 đến 2,3 μ g/l). Nồng độ tối đa thu được tại các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 24 giờ. Sử dụng dữ liệu mức sữa cao nhất, lượng tiêu thụ tối đa ước tính của một trẻ sơ sinh bú sữa mẹ sẽ là khoảng

0,16% liều theo cân nặng của mẹ.

Một người phụ nữ đã uống 10 mg enalapril mỗi ngày trong 11 tháng có nồng độ enalapril trong sữa cao nhất là 2 µg/l 4 giờ sau khi uống và nồng độ enalaprilat cao nhất là 0,75 µg/l khoảng 9 giờ sau khi uống. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được ở sữa trong thời gian 24 giờ là 1,44 µg/l và 0,63 µg/l, tương ứng.

Nồng độ enalaprilat trong sữa không còn phát hiện được (< 0,2 µg/l) 4 giờ sau khi uống 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.

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

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

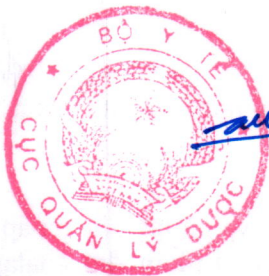


Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang
Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An,
P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang
Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày 29 tháng 08 năm 2018

TĐ. Tổng giám đốc
PTGD. Quản lý Chất lượng

ĐS. Phạm Thị Bích Thủy



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

