



BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 27/2/2019



Đặng Minh Đức

Mỗi viên nén chứa:  
Enalapril maleat.....20 mg  
Hydrochlorothiazid.....12,5 mg

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.  
Bảo quản nơi khô, dưới 30 C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn/Specification: TCCS/In house  
SDK/Reg.No.:

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Rx THUỐC KÊ ĐƠN

**ENABOSTON<sup>®</sup> 20Plus**  
Enalapril maleat 20 mg  
Hydrochlorothiazid 12,5 mg  
Viên nén

Cơ sở sản xuất  
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM  
Số 43, đường số 8, KCN Việt Nam – Singapore,  
phường Bình Hòa, thị xã Thuận An, tỉnh Bình Dương.

Thuốc uống

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén

Each tablet contains:  
Enalapril maleate.....20 mg  
Hydrochlorothiazide.....12,5 mg

Indications, administration, contraindications and other information: see the package insert.  
Store in a dry place, below 30 C, protect from light.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING

Rx PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

**ENABOSTON<sup>®</sup> 20Plus**  
Enalapril maleate 20 mg  
Hydrochlorothiazide 12,5 mg  
Tablets

Manufacturer  
BOSTON VIETNAM PHARMACEUTICAL JSC  
No.43, Street No.8, Vietnam – Singapore Industrial Park,  
Binh Hoa Ward, Thuan An Town, Binh Duong Province.

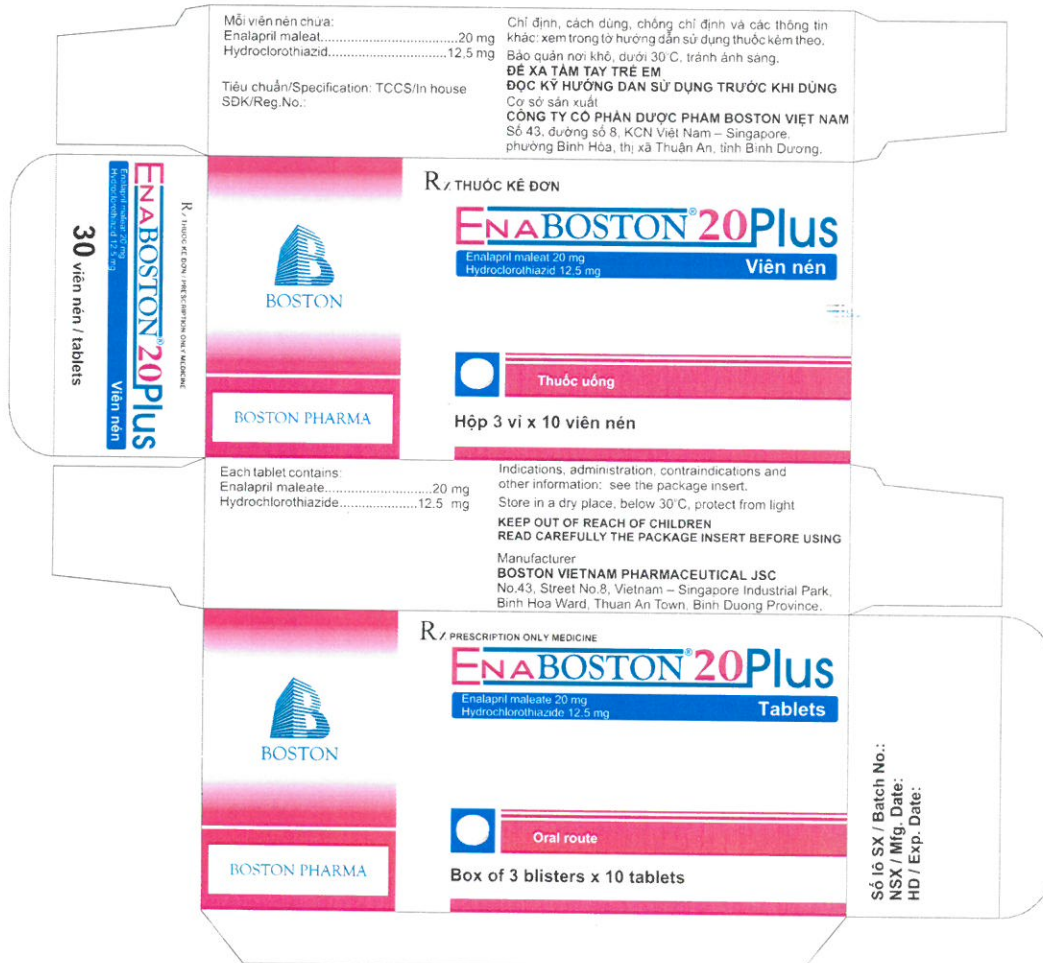
Oral route

Box of 2 blisters x 10 tablets

Số lô SX / Batch No.:  
NSX / Mfg. Date:  
HD / Exp. Date:

▲ Qui cách: 85 x 40 x 16 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)



37  
CÔNG  
CỔ PH  
JOC P  
OST  
IỆT  
AN AN

▲ Qui cách: 85 x 40 x 20 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)



100 viên nén / tablets

ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus  
Viên nén

**R<sub>x</sub> THUỐC KÊ ĐƠN**

**ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus**  
Enalapril maleat 20 mg  
Hydrochlorothiazid 12.5 mg  
**Viên nén**

Mỗi viên nén chứa:  
Enalapril maleat.....20 mg  
Hydrochlorothiazid.....12.5 mg

Tiêu chuẩn/Specification: TCCS/In house  
SDK/Reg.No.:

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Bảo quản nơi khô, dưới 30 C, tránh ánh sáng.

**ĐỂ XA TAY TRẺ EM**  
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Cơ sở sản xuất  
**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM**  
Số 43, đường số 8, KCN Việt Nam – Singapore,  
phường Bình Hòa, thị xã Thuận An, tỉnh Bình Dương.

---

100 viên nén / tablets

ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus  
Viên nén

**R<sub>x</sub> THUỐC KÊ ĐƠN**

**ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus**  
Enalapril maleat 20 mg  
Hydrochlorothiazid 12.5 mg  
**Viên nén**

**BOSTON PHARMA**

**Thuốc uống**

**Hộp 10 vỉ x 10 viên nén**

M.S.D.N: 370084113

**CÔNG TY  
CỔ PHẦN  
DƯỢC PHẨM  
BOSTON  
VIỆT NAM**

TP - TX THUẬN AN - T BÌNH DƯƠNG

Đặng Minh Đức

---

100 viên nén / tablets

ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus  
Viên nén

**R<sub>x</sub> PRESCRIPTION ONLY MEDICINE**

**ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus**  
Enalapril maleate 20 mg  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg  
**Tablets**

Each tablet contains:  
Enalapril maleate.....20 mg  
Hydrochlorothiazide.....12.5 mg

Indications, administration, contraindications and other information: see the package insert.

Store in a dry place, below 30°C, protect from light.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**  
**READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USING**

Manufacturer  
**BOSTON VIETNAM PHARMACEUTICAL JSC**  
No 43, Street No.8, Vietnam – Singapore Industrial Park,  
Bình Hoa Ward, Thuận An Town, Bình Dương Province.

---

100 viên nén / tablets

ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus  
Viên nén

**R<sub>x</sub> PRESCRIPTION ONLY MEDICINE**

**ENABOSTON<sup>®</sup>20Plus**  
Enalapril maleate 20 mg  
Hydrochlorothiazide 12.5 mg  
**Tablets**

**BOSTON PHARMA**

**Oral route**

**Box of 10 blisters x 10 tablets**

Số lô SX / Batch No.:

NSX / Mfg. Date:

HD / Exp. Date:

▲ Qui cách: 80 x 50 x 40 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)





Mẫu vẽ :Enaboston 20 plus (Vỉ 10 viên)

Ngày 15 tháng 08 năm 2018



Đặng Minh Đức



Handwritten blue mark

▲ Qui cách: 80 x 36 mm

Thiết kế	P. KD (kiểu dáng)	P. QA (nội dung)

gửi

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

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**

**ENABOSTON 5 PLUS/ ENABOSTON 10 PLUS/ ENABOSTON 20 PLUS**



**Để xa tầm tay trẻ em**

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

**THÀNH PHẦN**

Mỗi viên nén ENABOSTON 5 PLUS có chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Enalapril maleat .....	5 mg
Hydroclorothiazid .....	12,5 mg

Mỗi viên nén ENABOSTON 10 PLUS có chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Enalapril maleat .....	10 mg
Hydroclorothiazid .....	25 mg

Mỗi viên nén ENABOSTON 20 PLUS có chứa:

**Thành phần hoạt chất:**

Enalapril maleat .....	20 mg
Hydroclorothiazid .....	12,5 mg

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, natri bicarbonat, natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, povidon K30, maggesi stearat.

**DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, một mặt khắc chữ “B”, một mặt tron.

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị bệnh tăng huyết áp.

**CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

**Cách dùng**

Dùng đường uống. Nên uống thuốc 1 lần/ngày vào buổi sáng. Nếu đáp ứng huyết áp không đủ vào cuối khoảng thời gian giữa 2 liều thì có thể xem xét chia ra uống 2 lần/ngày. Không nên uống thuốc sau 6 giờ tối.

**Liều dùng**

Để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn do cả hai thuốc gây ra, việc khởi đầu điều trị bằng phác đồ phối hợp chỉ nên được áp dụng sau khi đã thất bại trong việc kiểm soát huyết áp bằng phác đồ đơn trị. Liều điều trị thông thường của enalapril là 5 – 40 mg, của hydroclorothiazid là 12,5 – 50 mg. Việc tăng liều phải tùy thuộc vào đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân, đồng thời phải tiến hành theo dõi đáp ứng trong thời gian 2 – 3 tuần trước khi tăng liều.

W



Triệu chứng tụt huyết áp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị với Enaboston plus, đặc biệt nếu bệnh nhân bị đang giảm thể tích dịch do sử dụng thuốc lợi tiểu. Vì vậy nên ngừng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, 2 – 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với Enaboston plus.

Ngoài ra, Enaboston plus còn thể được dùng như sản phẩm thay thế cho hai chế phẩm riêng biệt của enalapril và hydrochlorothiazid với mức liều tương đương.

### **Sử dụng ở đối tượng đặc biệt**

Bệnh nhân suy thận: Không cần thiết giảm liều với bệnh nhân suy giảm chức năng thận có độ thanh thải creatinin trên 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nặng, thuốc lợi tiểu quai (như furosemid) thích hợp hơn thuốc lợi tiểu thiazid. Do vậy phối hợp enalapril maleat và hydrochlorothiazid không được khuyến cáo (Xem mục Dược động học).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc và các dẫn chất sulfonamid khác.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch do điều trị với thuốc ức chế ACE; bệnh nhân phù mạch di truyền hay tự phát.

Người mắc chứng vô niệu; người bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người có thận đơn độc (một thận).

Phụ nữ có thai ở 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối thai kỳ.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng ( $Cl_{Cr} \leq 30$  ml/phút).

Phối hợp với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ( $Cl_{Cr} < 60$  ml/phút).

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc**

##### ***Hạ huyết áp***

Hạ huyết áp quá mức hiếm khi xảy ra ở bệnh nhân cao huyết áp không phức tạp, nhưng thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị giảm thể tích dịch do sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc người đang thẩm phân máu. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết nặng (có kèm suy thận hoặc không), hạ huyết áp quá mức đã được ghi nhận, và có thể kèm theo thiếu niệu hay tăng nitơ máu, đôi khi dẫn đến suy thận cấp và/hoặc tử vong.

Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ trong 2 tuần đầu điều trị và khi tăng liều điều trị. Cũng cần đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc có bệnh mạch máu não bởi tình trạng hạ huyết áp quá mức có thể khởi phát cơn nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

##### ***Quá mẫn và phản ứng kiểu phản vệ***

###### ***Phù mạch***

Phù mắt, tứ chi, môi, lưỡi, nắp thanh môn và/hoặc thanh quản, đôi khi có thể gây tử vong do tắc nghẽn khí đạo đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc ức chế ACE, bao gồm enalapril. Phản ứng này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong suốt quá trình điều trị.

Khi xảy ra các triệu chứng trên, cần ngưng thuốc ngay lập tức, đồng thời áp dụng các biện pháp điều trị và theo dõi thích hợp đến khi các dấu hiệu và triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) hoặc thuốc ức chế neprilysin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch do sử dụng enalapril.

###### ***Phù ruột***

Phù mạch ở đường ruột cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE. Bệnh nhân thường có triệu chứng đau bụng (có hoặc không kèm nôn, ói) và tự khỏi khi ngưng thuốc. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù ruột do thuốc với đau bụng thông thường. Các biện pháp chẩn đoán có thể áp dụng như cách siêu âm hoặc chụp CT bụng.



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

#### *Phản ứng kiểu phản vệ*

Một số bệnh nhân đã gặp phải các phản ứng kiểu phản vệ có thể gây đe dọa tính mạng do sử dụng thuốc ức chế ACE khi đang giải mẫn cảm với nọc độc côn trùng, trong khi thẩm phân máu dùng màng lọc polyacrylonitril hoặc trích rút LDL dùng dextran sulfat. Các phản ứng đó có thể tránh được bằng cách tạm ngưng sử dụng thuốc trước mỗi đợt giải mẫn cảm hoặc trích rút LDL. Đối với bệnh nhân thẩm phân máu, nên sử dụng loại màng lọc khác hoặc chọn loại thuốc hạ huyết áp khác.

#### *Suy thận*

Suy thận có thể xảy ra, chủ yếu ở những bệnh nhân có kèm bệnh suy tim nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn (bao gồm cả hẹp động mạch thận). Nếu được phát hiện sớm và điều trị thích hợp, tình trạng suy thận có thể được phục hồi.

Một số bệnh nhân cao huyết áp hoặc suy tim chưa có bệnh thận rõ ràng từ trước có thể xuất hiện tình trạng tăng urea huyết (BUN) và creatinin huyết thanh khi sử dụng enalapril phối hợp hydrochlorothiazid. Trong trường hợp này, nên cân nhắc giảm liều enalapril và/hoặc ngưng sử dụng hydrochlorothiazid.

#### *Suy gan*

Thuốc ức chế ACE có liên quan đến một hội chứng mà bắt đầu bằng triệu chứng vàng da tắc mật, sau đó tiến triển thành hoại tử gan tối cấp và có thể gây tử vong. Cơ chế của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ. Khi có dấu hiệu vàng da hoặc men gan tăng cao, bệnh nhân cần ngưng thuốc và được áp dụng các biện pháp theo dõi thích hợp.

Ngoài ra cũng cần thận trọng khi sử dụng Enaboston plus cho người suy giảm chức năng gan do thành phần hydrochlorothiazid trong thuốc có thể gây rối loạn cân bằng dịch và điện giải, dẫn đến hôn mê gan.

#### *Giảm/mất bạch cầu hạt*

Giảm/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế ACE, nhưng hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc không có yếu tố phức tạp khác. Enalapril nên được sử dụng cực kỳ thận trọng ở bệnh nhân có bệnh tạo keo, đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, đang điều trị với allopurinol hoặc procainamid, đặc biệt là nếu kèm theo tình trạng suy thận. Bệnh nhân cần được định kỳ kiểm tra số lượng bạch cầu và hướng dẫn để báo cáo cho bác sĩ nếu gặp bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

#### *Chẹn kép hệ renin-angiotensin*

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế ACE với thuốc chẹn thụ thể angiotensin hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ các tác dụng có hại như hạ huyết áp, tăng kali huyết, suy thận cấp, nhưng không làm tăng hiệu quả khi so sánh với phác đồ đơn trị.

Do đó việc sử dụng phối hợp các thuốc kể trên là không được khuyến cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh thận đái tháo đường (xem phần Chống chỉ định).

#### *Ho*

Ho là tác dụng phụ phổ biến nhất khi sử dụng thuốc ức chế ACE với các đặc trưng là ho khan, dai dẳng và biến mất khi ngưng sử dụng thuốc. Cần lưu ý trong chẩn đoán phân biệt giữa ho do sử dụng thuốc ức chế ACE và ho thông thường.

#### *Phẫu thuật/Gây tê*

Ở những bệnh nhân phải trải qua đại phẫu thuật hoặc đang trong quá trình gây tê với các tác nhân có thể làm giảm huyết áp, enalapril có thể ngăn chặn sự hình thành angiotensin II, khiến bệnh nhân bị hạ huyết áp trong quá trình phẫu thuật. Nếu hạ huyết áp xảy ra theo cơ chế này, tình trạng có thể được khắc phục bằng cách bù dịch, làm tăng thể tích tuần hoàn.

### **Chủng tộc**

Cần lưu ý rằng người da đen khi sử dụng thuốc ức chế ACE có nguy cơ bị phù mạch cao hơn so với các chủng tộc còn lại. Hơn nữa, người da đen cũng cho đáp ứng yếu hơn với enalapril, điều này có thể do tỉ lệ lưu hành cao của tình trạng renin thấp ở nhóm dân số này.

### **Rối loạn điện giải**

Tăng kali huyết có thể xảy ra khi sử dụng thuốc ức chế ACE một mình, nhưng ít xảy ra hơn khi sử dụng phối hợp với hydrochlorothiazid. Các yếu tố nguy cơ gây ra tăng kali huyết bao gồm suy thận, đái tháo đường và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thực phẩm hoặc thuốc chứa muối kali.

Thuốc chứa thành phần lợi tiểu thiazid nên cũng có thể gây ra hạ kali huyết, đặc biệt là khi bệnh nhân có kèm xơ gan nặng hoặc sau khi dùng thuốc kéo dài. Do có đặc tính dược lý đối lập nên việc phối hợp enalapril với hydrochlorothiazid làm giảm nguy cơ rối loạn nồng độ kali huyết do tác dụng phụ của mỗi thuốc gây nên.

Bên cạnh đó, hydrochlorothiazid còn gây hạ natri huyết và hạ clo huyết, thường đi kèm nhiễm kiềm chuyển hóa. Bệnh nhân phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

### **Rối loạn chuyển hóa**

Hydrochlorothiazid có thể gây tăng glucose huyết. Cần chú ý chỉnh liều thuốc hạ đường huyết, bao gồm cả insulin, ở bệnh nhân đái tháo đường.

Tăng cholesterol và triglycerid huyết đã được báo cáo ở người sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol huyết trung bình hoặc cao, người cao triglycerid huyết.

Thuốc cũng có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết và làm trầm trọng thêm bệnh gout.

### **Cận thị cấp tính và glaucom góc đóng thứ phát**

Hydrochlorothiazid, một sulfonamid, có thể gây ra một phản ứng dị thường, kết quả là bệnh nhân bị cận thị thoáng qua và glaucom góc đóng thứ phát cấp tính. Triệu chứng bao gồm nhìn mờ hoặc đau mắt, thường xuất hiện trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh nhân có thể mất thị lực vĩnh viễn.

### **Lupus ban đỏ hệ thống**

Hydrochlorothiazid làm phát triển hay trầm trọng hơn bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

### **Thận trọng với tá dược**

Thuốc có chứa lactose, do vậy không nên sử dụng cho bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

### **Natri**

Sản phẩm có chứa dưới 1 mmol (23 mg) Natri (tính trên 1 viên nén), do đó có thể xem như không có natri trong sản phẩm.

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

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

#### *Enalapril maleat*

Sử dụng thuốc tác động lên hệ renin – angiotensin trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai nhi, tăng tỉ lệ bệnh tật và tử vong của thai nhi và trẻ sơ sinh. Thiếu ối có thể xảy ra, kèm theo thiếu sản phổi sơ sinh và biến dạng xương. Các phản ứng có hại khác bao gồm thiếu sản sọ, vô niệu, hạ huyết áp, suy thận và tử vong.



Do vậy, các thuốc ức chế ACE (như enalapril) không khuyến cáo dùng cho phụ nữ mang thai, chống chỉ định sử dụng trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ. Khi phát hiện có mang thai, hãy ngưng sử dụng thuốc càng sớm càng tốt.

Trong trường hợp không có thuốc thay thế thích hợp, cần thông báo cho người mẹ về các nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai. Có thể sử dụng siêu âm để theo dõi và đánh giá môi trường bên trong màng ối. Nếu phát hiện có thiếu ối, cần ngưng sử dụng thuốc ngay, trừ khi đó là cách duy nhất để cứu tính mạng người mẹ. Tuy nhiên, thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai nhi đã chịu tổn thương không thể hồi phục. Vì vậy cũng cần theo dõi và đánh giá sức khỏe thai nhi theo tuần tuổi.

Theo dõi chặt chẽ nguy cơ hạ huyết áp, thiếu niệu hay hạ kali huyết ở những trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng enalapril trong quá trình mang thai.

#### *Hydrochlorothiazid*

Không có nhiều dữ liệu về sử dụng hydrochlorothiazid ở phụ nữ mang thai, đặc biệt là ở 3 tháng đầu thai kỳ. Các dữ liệu trên động vật cũng không đầy đủ. Tuy nhiên đã có nhiều bằng chứng cho thấy hydrochlorothiazid qua được nhau thai vào thai nhi, gây ra rối loạn điện giải, giảm tiểu cầu, vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy hydrochlorothiazid không được khuyến cáo trong 3 tháng cuối thai kỳ.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Enalapril, enalaprilat và hydrochlorothiazid đều có thể qua được sữa mẹ với một lượng rất nhỏ. Để tránh các phản ứng có hại nghiêm trọng có thể xảy ra do cả hai thuốc, cần cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngưng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

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

Khi lái tàu xe hoặc vận hành máy móc, bệnh nhân cần lưu ý rằng mệt mỏi, chóng mặt thỉnh thoảng có thể xảy ra, do vậy cần thận trọng sử dụng thuốc khi lái xe, vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác của thuốc**

##### ***Enalapril maleat***

##### *Thuốc ức chế hệ renin – angiotensin*

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc chẹn kép hệ renin – angiotensin bằng phối hợp thuốc ức chế ACE với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất xảy ra các phản ứng có hại như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với khi chỉ dùng một loại thuốc.

##### *Thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp*

Sử dụng enalapril đồng thời với một số thuốc giãn mạch khác (ví dụ nitrat) hoặc các thuốc gây tê, gây mê có thể gây hạ huyết áp trầm trọng.

Bệnh nhân đã điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu có thể bị giảm thể tích tuần hoàn, gây ra hạ huyết áp quá mức khi bắt đầu điều trị với enalapril. Có thể giảm rủi ro bằng cách ngưng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng lượng muối dùng trước khi bắt đầu điều trị.

Tác dụng chống tăng huyết áp của enalapril có thể tăng lên bởi các tác nhân hạ huyết áp có khả năng làm tăng tiết renin (như thuốc lợi tiểu).

##### *Thuốc làm tăng kali huyết*

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết (như thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali) có thể gây tăng kali huyết, đặc biệt ở người suy thận. Do đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

*Thuốc ức chế mTOR (mammalian target of rapamycin)*

Bệnh nhân phối hợp điều trị thuốc ức chế ACE với thuốc ức chế mTOR (như temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể làm tăng nguy cơ gây phù.

*Vàng*

Phản ứng nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, nôn, buồn nôn và hạ huyết áp) có thể xảy ra với tỉ lệ rất thấp ở những bệnh nhân sử dụng chế phẩm chứa vàng dạng tiêm (aurothiomalat natri) đồng thời với thuốc ức chế ACE.

*Thuốc ức chế neprilysin*

Bệnh nhân sử dụng đồng thời với thuốc ức chế neprilysin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

*Các thuốc tim mạch khác*

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta-adrenergic, methyldopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

*Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin)*

Enalapril có thể làm giảm nồng độ đường huyết đói ở người bình thường và có thể gây hạ đường huyết quá mức ở bệnh nhân đái tháo đường đang được kiểm soát tốt bằng insulin hoặc thuốc uống hạ đường huyết. Hiện tượng này thường xảy ra ở tuần đầu tiên khởi đầu điều trị hoặc ở bệnh nhân suy thận. Cần lưu ý chỉnh liều thuốc hạ đường huyết ở những bệnh nhân này.

**Hydrochlorothiazid**

Khi sử dụng đồng thời các thuốc dưới đây sẽ xảy ra tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid

*Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện*

Tăng tiềm năng hạ huyết áp thể đứng.

*Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin)*

Cần phải điều chỉnh liều do hydrochlorothiazid làm tăng đường huyết.

*Các thuốc hạ huyết áp khác*

Tác dụng hiệp đồng hay tăng tiềm lực hạ huyết áp.

*Nhựa cholestyramin hoặc colestipol*

Liều đơn của nhựa cholestyramin hoặc colestipol gắn với hydrochlorothiazid và làm giảm sự hấp thu qua đường tiêu hóa tương ứng lên đến 85% và 43%.

*Corticoid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin*

Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

*Amin tăng huyết áp (ví dụ: norepinephrin)*

Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngưng sử dụng.

*Thuốc giãn cơ, không khử cực (tubocurarin)*

Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

*Quinidin và các thuốc làm tăng khoảng QT*

Dễ gây xoắn đỉnh, làm rung thất gây tử vong

*Glycosid tim (như digitalis)*

Tác dụng hạ kali huyết của thiazid có thể làm tăng độc tính của digitalis đối với tim.

*Allopurinol và tetracyclin*

Độc tính tăng khi dùng cùng với hydrochlorothiazid.



### Thảo dược

Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng mất kali. Nếu dùng hydrochlorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng đường quy vì đường quy có hoạt tính estrogen (gây giữ nước) và có thể gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydrochlorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

### Enalapril maleat - Hydrochlorothiazid

#### Lithi

Sử dụng enalapril và hydrochlorothiazid đồng thời với lithi có thể làm giảm thanh thải lithi ở thận, dẫn đến tăng nồng độ lithi trong máu và nhiễm độc lithi.

#### Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Sử dụng đồng thời với NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril, tăng nguy cơ tăng kali huyết và có thể dẫn tới suy thận cấp, đặc biệt là ở những người đã có tổn thương thận từ trước như người già hoặc người bệnh mà bị giảm thể tích dịch, bao gồm cả những người đang sử dụng thuốc lợi tiểu.

NSAID cũng có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng chung, phải theo dõi xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy aspirin và các thuốc NSAID khác cũng có thể làm giảm tác dụng tốt về huyết động của thuốc ức chế ACE, làm giảm tác dụng tốt của các thuốc này trên tỉ lệ tử vong và bệnh lý tim mạch. Người bệnh suy tim cần điều trị lâu dài nên tránh phối hợp thuốc ức chế ACE với aspirin và có thể thay thế bằng một thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác như clopidogrel, ticlopidin.

#### 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 CỦA THUỐC

Enaboston plus thường dễ dung nạp. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là ho và đau đầu. Các tác dụng này thường nhẹ, thoáng qua và không yêu cầu phải dùng phác đồ trong hầu hết các trường hợp.

Bảng sau đây liệt kê tất cả các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với từng đơn chất hoặc phối hợp enalapril và hydrochlorothiazid, trong cả nghiên cứu lâm sàng lẫn báo cáo sau khi thuốc ra thị trường.

Tần suất được phân loại như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Thiếu máu (trong đó có thiếu máu bất sản và thiếu máu tan máu)
	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố, giảm dung tích hồng cầu, giảm tiểu cầu, chứng không có bạch cầu hạt, ức chế phát triển xương, giảm ba dòng tế bào, viêm hạch bạch huyết, bệnh tự miễn
Nội tiết	Chưa rõ	Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu (ADH) không thích hợp
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Hạ kali huyết, tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng acid uric huyết
	Ít gặp	Hạ đường huyết, hạ magnesi huyết, gút
	Hiếm gặp	Tăng glucose huyết

	Rất hiếm gặp	Tăng calci huyết
Rối loạn tâm thần và thần kinh	Thường gặp	Đau đầu, trầm cảm, ngất, loạn vị giác
	Ít gặp	Lú lẫn, buồn ngủ, mất ngủ, hốt hoảng, dị cảm, chóng mặt, giảm ham muốn tình dục
	Hiếm gặp	Rối loạn giấc ngủ, ác mộng, liệt nhẹ (do hạ kali huyết)
Mắt	Rất thường gặp	Nhìn mờ
Tai và mê nhĩ	Ít gặp	Ù tai
Tim và mạch máu	Rất thường gặp	Chóng mặt
	Thường gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp, đau thắt ngực, nhịp nhanh
	Ít gặp	Đỏ bừng, đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hay tai biến mạch máu não, hạ huyết áp thứ phát quá mức ở bệnh nhân có nguy cơ cao
	Hiếm gặp	Raynaud thứ phát
Hô hấp	Rất thường gặp	Ho
	Thường gặp	Khó thở
	Ít gặp	Chảy mũi, đau họng và khàn giọng, hen suyễn, co thắt phế quản
	Hiếm gặp	Thâm nhiễm phổi, suy hô hấp (viêm phổi và phù phổi), viêm mũi, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm phế nang
Hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng
	Ít gặp	Tắc ruột, viêm tụy, nôn ói, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét dạ dày, đầy hơi
	Hiếm gặp	Viêm loét miệng, viêm lưỡi
	Rất hiếm gặp	Phù mạch ruột
Gan mật	Hiếm gặp	Suy gan, hoại tử gan (có thể gây tử vong), viêm gan, vàng da ứ mật, viêm túi mật
Da và dưới da	Thường gặp	Phát ban, phù mạch: mặt, tứ chi, môi, lưỡi, nắp thanh môn, thanh quản
	Ít gặp	Toát mồ hôi, ngứa, mày đay, rụng tóc

W



	Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Steven – Johnson, đờ da toàn thân, hội chứng Lyell, ban xuất huyết, pemphigus, lupus ban đỏ da
	Chưa rõ	Một tình trạng phức tạp gồm một hoặc một số triệu chứng gồm: sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch máu, đau cơ/viêm cơ, đau khớp/viêm khớp, xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính, tăng tốc độ lắng máu, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu. Phát ban, nhạy cảm với ánh sáng và các biểu hiện ngoài da khác có thể xảy ra
Cơ, xương, khớp	Thường gặp	Chuột rút
	Ít gặp	Đau khớp
Thận và tiết niệu	Ít gặp	Giảm chức năng thận, suy thận, protein niệu
	Hiếm gặp	Thiếu niệu, viêm thận kẽ
Hệ sinh dục	Ít gặp	Bất lực
	Hiếm gặp	Vú to ở nam giới
Toàn thân	Rất thường gặp	Suy nhược
	Thường gặp	Đau ngực, mệt mỏi
	Ít gặp	Khó chịu, sốt
Các thông số xét nghiệm	Thường gặp	Tăng kali huyết, tăng creatinin huyết thanh
	Ít gặp	Tăng ure huyết, hạ natri huyết
	Hiếm gặp	Tăng men gan, tăng bilirubin huyết thanh

## QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

### Quá liều

#### *Enalapril Maleat*

Thông tin về quá liều enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều là hạ huyết áp nặng, xảy ra sau khoảng 6 giờ sau khi sử dụng quá liều, cùng với ức chế hệ renin – angiotensin và hôn mê. Một số triệu chứng khác có liên quan như sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, nhịp tim nhanh/chậm, đánh trống ngực, choáng váng, lo âu và ho. Sau khi uống 300 mg hoặc 440 mg enalapril maleat, nồng độ enalaprilat thu được trong máu cao hơn từ 100 đến 200 lần so với mức thường thấy trong khoảng liều điều trị.

#### *Hydrochlorothiazid*

Triệu chứng thường gặp nhất là thiếu hụt các chất điện giải (hạ kali huyết, hạ clo huyết, hạ natri huyết) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Nếu bệnh nhân có sử dụng digitalis, hạ kali huyết có thể làm tăng loạn nhịp tim.

### Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Khi xảy ra quá liều, nên ngừng điều trị với Enaboston plus 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 hoặc sử dụng than hoạt; truyền tĩnh



mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và cân bằng điện giải. Có thể sử dụng thẩm tách máu để loại bỏ enalapril khỏi tuần hoàn.

## **DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09 BA02.

### ***Enalapril maleat***

Enalapril là một chất thuộc nhóm thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống. Enzym chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase đóng vai trò xúc tác quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là chất có tác dụng gây co mạch và kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron. Việc ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến hạ huyết áp và giảm tiết aldosteron. Mặc dù sự giảm aldosteron là không nhiều, nhưng nó vẫn gây tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh. Nồng độ angiotensin II giảm làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương, từ đó làm tăng nồng độ angiotensin I và dần dần phục hồi mức nồng độ angiotensin II trong huyết tương như trước khi điều trị thông qua con đường không sử dụng ACE.

Mặc dù tác dụng hạ huyết áp của enalapril được cho là do việc ức chế hệ renin-angiotensin, nhưng enalapril vẫn có thể làm giảm huyết áp ở người có mức renin thấp (người da đen có mức renin thấp ít hiệu quả hơn).

ACE cũng là một kininase, có tác dụng giáng hóa chất giãn mạch bradykinin. Do đó ức chế ACE có thể gây tích lũy bradykinin trong huyết tương hoặc mô, gây giãn mạch. Tuy vậy, vai trò của cơ chế này trong hiệu quả điều trị của enalapril vẫn cần tiếp tục làm rõ.

### ***Hydrochlorothiazid***

Hydrochlorothiazid là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, có tác dụng làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng, đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 – 2 tuần, trong khi tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh, có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

### ***Enalapril maleat – hydrochlorothiazid***

Hai thành phần enalapril và hydrochlorothiazid có cơ chế bổ sung lẫn nhau và tạo tác dụng hạ huyết áp theo kiểu hiệp đồng. Việc phối hợp enalapril với hydrochlorothiazid không hoặc ít ảnh hưởng đến sinh khả dụng của mỗi thuốc. Sử dụng dạng chế phẩm phối hợp cho tác dụng tương đương với việc sử dụng hai chế phẩm riêng rẽ của mỗi thành phần.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Enalapril maleat**

#### ***Hấp thu***

Khoảng 60% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống và không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng khoảng 1 giờ.

Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu tại gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Dù có khả năng ức chế ACE mạnh hơn nhiều so với enalapril, nhưng enalaprilat lại kém hấp thu qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng chỉ khoảng 3 – 12%. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh đạt được trong vòng 3 – 4 giờ và tăng tỉ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 – 40 mg. Ở những người có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat trong huyết thanh đạt được trạng thái ổn định vào ngày thứ tư khi dùng liều lặp lại enalapril maleat.



Tác dụng hạ huyết áp đạt được trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 – 8 giờ. Tác dụng của thuốc thông thường kéo dài từ 12 – 24 giờ nhưng có thể giảm về phía cuối.

#### *Phân bố*

Khoảng 50 – 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Một lượng nhỏ gắn với ACE, điều này giải thích cho thời gian đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài. Lượng thuốc gắn với ACE không tăng lên theo liều cho thấy vị trí gắn kết đã bão hòa.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy enalapril qua được hàng rào máu não rất kém, hoặc không qua. Enalaprilat không vào được não. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua được nhau thai; enalapril và enalaprilat vào được sữa mẹ với lượng rất ít.

#### *Chuyển hóa*

Ngoại trừ việc chuyển hóa thành enalaprilat, chưa có bằng chứng cho bất kỳ dạng chuyển hóa nào khác của enalapril.

#### *Thải trừ*

Khoảng 60% liều uống được bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat (chiếm khoảng 40% liều) và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc được đào thải theo phân. Thời gian bán thải của enalaprilat sau khi uống liều lặp lại là 11 giờ.

### **Hydrochlorothiazid**

#### *Hấp thu*

Hydrochlorothiazid được hấp thu nhanh sau khi uống ( $t_{max}$  khoảng 2 giờ). Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc nhưng không có ý nghĩa trên lâm sàng. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc đạt khoảng 70%. Diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình tăng tỉ lệ với liều trong khoảng liều điều trị.

#### *Phân bố*

Thể tích phân bố của hydrochlorothiazid khoảng 4 – 8 lít/kg. 40 – 70% thuốc gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Hydrochlorothiazid còn tích lũy trong hồng cầu với lượng gấp 3 lần trong huyết tương. Hydrochlorothiazid qua được hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

#### *Chuyển hóa & Thải trừ*

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 – 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận. Không có sự thay đổi trong dược động học của thuốc khi dùng liều lặp lại, việc tích lũy thuốc được cho là tối thiểu khi duy trì liều 1 lần/ngày.

### **Dược động học trên đối tượng đặc biệt**

#### *Bệnh nhân suy giảm chức năng thận*

AUC của enalapril và enalaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Mức độ tăng AUC của enalaprilat khi đạt trạng thái ổn định ở người suy thận mức độ nhẹ đến trung bình và người suy thận nặng lần lượt là 2 lần và 8 lần. Thời gian bán thải của enalaprilat cũng bị kéo dài và thời gian đạt nồng độ ổn định trong máu bị trễ hơn so với người bình thường. Enalaprilat có thể bị loại trừ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu với độ thanh thải là 62 ml/phút.

## **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

### **ENABOSTON 5 PLUS**

Ép vi Al/PVC. Hộp 2 vi × 10 viên nén.

Ép vi Al/PVC. Hộp 3 vi × 10 viên nén.

Ép vi Al/PVC. Hộp 10 vi × 10 viên nén.

### **ENABOSTON 10 PLUS**

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 2 vỉ × 10 viên nén.

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 3 vỉ × 10 viên nén.

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 10 vỉ × 10 viên nén.

### ENABOSTON 20 PLUS

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 2 vỉ × 10 viên nén.

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 3 vỉ × 10 viên nén.

Ép vỉ Al/PVC. Hộp 10 vỉ × 10 viên nén.

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

### Điều kiện bảo quản

Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

### Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

### Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở.

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

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.

Địa chỉ: Số 43, Đường số 8, KCN Việt Nam - Singapore, phường Bình Hòa, thị xã Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Điện thoại: 02743 769 606

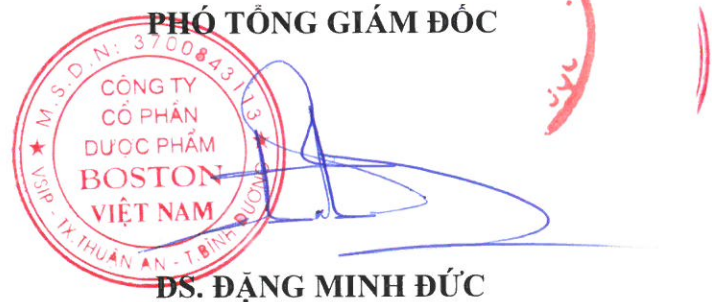
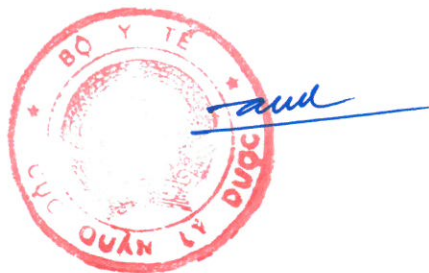
Fax: 02743 769 601

Email: [boston@bostonpharma.com.vn](mailto:boston@bostonpharma.com.vn).

## NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bình Dương, ngày 22 tháng 01 năm 2018

**PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC**



**ĐS. ĐẶNG MINH ĐỨC**

TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Ngọc Anh*