

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 1114e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 13 tháng 01 năm 20 25

Kính gửi: Les Laboratoires Servier

Địa chỉ: 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 2700/21/TĐNN nộp bổ sung ngày 24/9/2024 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Coversyl 5mg, số đăng ký VN-17087-13.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (NT).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TÊN THUỐC

Rx **COVERSYL® 5mg**



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: perindopril arginine 5mg tương đương perindopril 3,395mg.

Thành phần tá dược: lactose monohydrat, magnesi stearat, maltodextrin, silica dạng keo khan, tinh bột natri glycolat (loại A); Màng bao phim: glycerol, hypromellose, chlorophyllin đồng, macrogol 6000, magnesi stearat, titan dioxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu xanh nhạt, hình que, một mặt có khắc biểu tượng , và có khía ở hai cạnh bên. Viên thuốc có thể được chia thành hai nửa bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp.

Suy tim

Điều trị suy tim triệu chứng.

Bệnh động mạch vành ổn định

Làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân đã có tiền sử nhồi máu cơ tim và / hoặc tái thông mạch.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều thuốc nên được áp dụng theo từng cá thể bệnh nhân và mức đáp ứng huyết áp.

Tăng huyết áp:

Coversyl có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày vào buổi sáng.

Những bệnh nhân với hệ thống renin-angiotensin-aldosterone hoạt tính mạnh (đặc biệt, tăng huyết áp động mạch thận, giảm muối và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn, mất bù tim hoặc tăng huyết áp nghiêm trọng) có thể bị giảm huyết áp mạnh sau liều đầu tiên. Liều khởi đầu 2,5mg nên được khuyến cáo ở những bệnh nhân này và bước đầu trị liệu nên được giám sát y tế.

Liều dùng có thể tăng tới 10mg một lần mỗi ngày sau 1 tháng điều trị.

Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra sau khi khởi trị với Coversyl, điều này xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó cần thận trọng vì những bệnh nhân này có thể bị giảm thể tích tuần hoàn và/ hoặc muối.

Nếu có thể, nên dùng thuốc lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu với Coversyl.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không thể dùng thuốc lợi tiểu, trị liệu bằng Coversyl nên được khởi đầu với liều 2,5mg. Nên theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh. Việc bổ sung liều Coversyl cần được điều chỉnh tùy thuộc đáp ứng huyết áp. Nếu yêu cầu, việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể bắt đầu lại.

Ở bệnh nhân lớn tuổi việc điều trị có thể bắt đầu với liều 2,5mg và tăng dần liều tới 5mg sau 1 tháng và sau đó là 10mg nếu cần thiết tùy thuộc vào chức năng thận (xem bảng bên dưới).

Suy tim triệu chứng:

Khi phối hợp Coversyl với các thuốc lợi tiểu không giữ kali và/hoặc digoxin và/ hoặc thuốc chẹn beta, việc giám sát y tế cần được tiến hành và liều khởi trị khuyến cáo của Coversyl là 2,5mg vào buổi sáng. Liều dùng có thể tăng tới 5mg một lần mỗi ngày sau 2 tuần nếu dung nạp. Việc điều chỉnh liều cần dựa trên đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân.

Trên bệnh nhân suy tim nặng và những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao (bệnh nhân suy chức năng thận và có xu hướng rối loạn cân bằng điện giải, bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu và/hoặc các thuốc giãn mạch), điều trị khởi đầu nên được giám sát y tế.

Bệnh nhân có nguy cơ cao hạ huyết áp triệu chứng như bệnh nhân bị mất muối có hoặc không có hạ natri, bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn hoặc bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu mạnh nên được điều chỉnh tình trạng này, nếu có thể, điều chỉnh trước khi trị liệu với Coversyl. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp, chức năng thận và kali huyết thanh trước và trong khi điều trị với Coversyl.

Bệnh động mạch vành ổn định:

Nên bắt đầu Coversyl với liều khởi đầu là 5 mg một lần mỗi ngày trong hai tuần, sau đó tăng liều lên 10 mg một lần mỗi ngày, phụ thuộc vào chức năng thận và liều 5mg được dung nạp tốt.

Bệnh nhân lớn tuổi nên dùng liều 2,5 mg một lần mỗi ngày cho tuần đầu tiên, sau đó 5mg một lần mỗi ngày cho tuần tiếp theo trước khi tăng lên 10 mg một lần mỗi ngày tùy thuộc chức năng thận (xem bảng 1 “Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận”). Chỉ nên tăng liều nếu liều trước đó được dung nạp tốt.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Liều thuốc Coversyl ở bệnh nhân suy thận nên được điều chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin như trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: chỉnh liều Coversyl ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
$Cl_{CR} \geq 60$	5mg/ 1 ngày
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5mg/ 1 ngày
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5mg mỗi 2 ngày
Bệnh nhân thẩm tích máu*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5mg vào ngày thẩm tích máu

*Độ thẩm phân của perindoprilat là 70ml/ phút

Đối với bệnh nhân thẩm tích máu, liều thuốc nên được dùng sau khi thẩm tích máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của perindopril trên trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Các dữ liệu hiện tại đã được mô tả trong mục “Tính chất dược lực học” nhưng chưa có khuyến cáo về chỉ định.

Do đó việc sử dụng thuốc trên em và trẻ vị thành niên không được khuyến cáo.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Coversyl được chỉ định dùng một lần mỗi ngày trước khi ăn sáng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hay bất kỳ thuốc ức chế men chuyển nào khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trước đó.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn;
- Giai đoạn hai và ba của thai kỳ.
- Sử dụng đồng thời Coversyl với các sản phẩm có chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$)
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan. Không được dùng Coversyl trước 36 giờ kể từ liều cuối cùng sacubitril/valsartan.
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Bệnh mạch vành ổn định

Nếu có cơn đau thắt ngực không ổn định (điển hình hoặc không điển hình) xuất hiện trong tháng đầu tiên khi điều trị bằng perindopril, nên đánh giá thận trọng lợi ích/nguy cơ trước khi tiếp tục điều trị.

Hạ huyết áp

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ huyết áp. Các triệu chứng hạ huyết áp ít khi quan sát thấy trên bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng và thường xuất hiện trên các bệnh nhân có khối lượng tuần hoàn giảm như đang điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tích máu, ỉa chảy hoặc nôn hoặc các bệnh nhân tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin. Hạ huyết áp có triệu chứng được ghi nhận trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng, có kèm theo suy thận hoặc không. Các triệu chứng này xuất hiện hầu hết trên các bệnh nhân suy tim ở mức độ nặng hơn là do sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy thận chức năng. Ở những bệnh nhân tăng nguy cơ hạ huyết áp triệu chứng, cần giám sát chặt bệnh nhân khi bắt đầu điều trị và lúc hiệu chỉnh liều. Nguyên tắc tương tự cũng được áp dụng cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, do việc hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xuất hiện triệu chứng hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần thiết nên truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Không có chống chỉ định cho liều tiếp theo nếu phản ứng hạ huyết áp thoáng qua, bệnh nhân thường có thể dùng liều tiếp theo mà không gặp khó khăn gì khi khối lượng tuần hoàn tăng kéo huyết áp tăng theo.

Trên một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc huyết áp thấp, việc hạ thêm huyết áp toàn thân có thể xuất hiện khi sử dụng Coversyl. Tác dụng này có thể dự đoán được và thường không phải là nguyên nhân bắt buộc phải ngừng điều trị. Trong trường hợp hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngừng dùng Coversyl.

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

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, nên thận trọng khi dùng Coversyl cho các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng máu đi ra từ thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (thanh thải creatinin < 60 ml/phút), nên hiệu chỉnh liều khởi đầu của perindopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, sau đó tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Theo dõi thường xuyên kali và creatinin là một phần trong kế hoạch chăm sóc thường quy cho các bệnh nhân này.

Trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng, hạ huyết áp xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có hồi phục đã được ghi nhận trong trường hợp này.

Trên một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển đã ghi nhận được tăng urê máu và creatinin huyết thanh thường có hồi phục sau khi ngừng thuốc điều trị. Điều này đặc biệt hay xảy ra trên các bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch thận, nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Trên những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và tăng liều thận trọng. Do các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố góp phần thúc đẩy các nguy cơ trên, nên cần ngừng dùng các thuốc lợi tiểu và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu điều trị bằng Coversyl.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp trước đây không có biểu hiện bệnh lý mạch máu thận có thể xuất hiện tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng Coversyl đồng thời với các thuốc lợi tiểu. Nguy cơ có nhiều khả năng xảy ra hơn trên bệnh nhân có tiền sử suy thận. Có thể cần giảm liều và/ hoặc ngừng dùng các thuốc lợi tiểu và/hoặc Coversyl.

Bệnh nhân thẩm tích máu

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo trên những bệnh nhân thẩm tích máu với màng lọc tốc độ cao được điều trị đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển. Trên các bệnh nhân này, nên xem xét sử dụng loại màng thẩm tích máu khác hoặc sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm sử dụng khi dùng Coversyl cho bệnh nhân mới ghép thận.

Tăng huyết áp động mạch thận:

Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến còn chức năng thận một bên được điều trị với ức chế men

chuyển. Điều trị bằng các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy chức năng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinine huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

Quá mẫn/Phù mạch

Phù mạch ở mắt, các đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp trên những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm Coversyl.

Phản ứng này có thể xuất hiện bất cứ thời gian nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên kịp thời ngừng dùng Coversyl và bắt đầu quá trình theo dõi thích hợp, tiếp tục cho đến khi các triệu chứng xuất hiện thoái lui hoàn toàn. Trong khoảng thời gian này, các triệu chứng sưng mắt và môi thường tự hết mà không cần điều trị, cho dù các thuốc kháng histamin có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi xuất hiện các triệu chứng phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở, nên điều trị cấp cứu kịp thời. Có thể sử dụng adrenalin và/hoặc kết hợp với thông khí đường hô hấp cho bệnh nhân. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển.

Phù mạch đường tiêu hoá đã được ghi nhận là hiếm gặp trên các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển. Các bệnh nhân này xuất hiện triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mắt xuất hiện trước và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Chẩn đoán phù mạch bao gồm chụp CT ổ bụng, hoặc siêu âm, hoặc bằng phẫu thuật và mất các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch đường tiêu hoá nên bao gồm trong các chẩn đoán phân biệt trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có biểu hiện đau bụng.

Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các ức chế NEP (như racecadotril), các ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không ảnh hưởng đến hô hấp). Cần phải thận trọng khi bắt đầu sử dụng racecadotril, các ức chế mTOR, (sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptins (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) trên những bệnh nhân đang sử dụng ức chế men chuyển.

Các phản ứng phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng hiếm khi gặp ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ này bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần lọc loại.

Các phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình giải mẫn cảm (ví dụ nọc một số loài côn trùng) đã gặp các phản ứng phản vệ. Trên các bệnh nhân này, các phản ứng phản vệ có thể tránh được bằng cách tạm ngừng dùng các thuốc ức chế men chuyển, nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện trở lại sau khi vô ý bị tái mẫn cảm.

Suy gan

Hiếm gặp các trường hợp các thuốc ức chế men chuyển liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan lan toả và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển có vàng da tiến triển hoặc tăng enzym gan nên ngừng dùng thuốc và được theo dõi y tế phù hợp.

Giảm bạch cầu trung tính/ Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/ Thiếu máu

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Trên các bệnh nhân chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất hiện. Tuyệt đối thận trọng khi sử dụng perindopril cho những bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, bệnh nhân điều trị suy giảm miễn dịch, đang điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc bệnh nhân có sự kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt bệnh nhân trước đây đã có tiền sử suy thận. Một số bệnh nhân trong số này đã có nhiễm trùng nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu sử dụng perindopril trên các bệnh nhân này, theo dõi định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ đau họng, sốt).

Chứng tụt

Các thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch trên bệnh nhân da đen với tỷ lệ cao hơn trên các bệnh nhân khác.

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể kém hiệu quả hơn trên bệnh nhân da đen, có thể là do trạng thái hoạt tính renin huyết tương thấp phổ biến hơn ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

Ho

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Ho thường đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng điều trị. Các thuốc ức chế men chuyển gây ho nên được xem như một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/Gây mê

Trên bệnh nhân phải thực hiện phẫu thuật lớn hoặc gây mê bằng các thuốc có thể gây hạ huyết áp, Coversyl có thể gây ức chế tổng hợp angiotensin II thứ phát bù trừ do giải phóng renin. Nên ngừng dùng thuốc một ngày trước phẫu thuật. Nếu xuất hiện hạ huyết áp do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng khối lượng tuần hoàn.

Tăng kali huyết thanh

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril, các thuốc ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu do chúng ức chế tiết aldosterone. Hệ quả thường không rõ ràng trên những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (>70 tuổi), đái tháo đường, bị nhiều bệnh đồng thời, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hoá và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân sử dụng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole) và đặc biệt các thuốc kháng aldosterone và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Việc sử dụng các chế phẩm bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế có chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng

độ kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Các thuốc lợi tiểu chứa kali và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin cần được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân đang dùng ức chế men chuyển, và nên kiểm soát kali huyết thanh và chức năng thận. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh.

Bệnh nhân đái tháo đường

Trên bệnh nhân đái tháo đường sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt chẽ đường huyết trong tháng đầu khi điều trị với các thuốc ức chế men chuyển.

Lithi

Kết hợp lithi với perindopril nói chung không được khuyến cáo.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali

Việc kết hợp perindopril với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali nói chung không được khuyến cáo.

Thuốc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng việc phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp phong bế kép được cho là thực sự cần thiết, chỉ nên tiến hành dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Tăng aldosterone tiên phát:

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trong thời gian mang thai. Trừ trường hợp cần thiết phải tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp khác mà dữ liệu an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai đã được thiết lập. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng dùng các thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị thay thế bằng một thuốc khác nếu điều kiện lâm sàng cho phép.

Tá được

Do sự có mặt của lactose, bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, kém dung nạp glucose – galactose, hoặc thiếu hụt Lapp lactase không nên sử dụng thuốc này.

Hàm lượng natri

Mỗi viên Coversyl chứa ít hơn 1mmol natri(23mg), được coi là không chứa natri.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang thai

Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ và là chống chỉ định khi có thai trên 3 tháng.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu mang thai vẫn chưa được xác định; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc dùng thuốc ức chế men chuyển là rất quan trọng, bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần chuyển sang liệu pháp thay thế đã có bằng chứng về tính an toàn để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Khi được chẩn đoán có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cần được ngừng ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế men chuyển từ tháng thứ ba của quá trình mang thai được cho là gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển khung xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Trường hợp phụ nữ mang thai từ sau tháng thứ ba trở đi có sử dụng thuốc ức chế men chuyển, khuyến cáo bệnh nhân siêu âm kiểm tra chức năng thận và kiểm tra hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc ức chế men chuyển nên được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp.

Cho con bú

Do không có thông tin về việc sử dụng Coversyl trong giai đoạn cho con bú, Coversyl không được khuyến cáo sử dụng và nên dùng liệu pháp thay thế có đầy đủ dữ liệu hơn về tính an toàn trên phụ nữ cho con bú, đặc biệt đối với trẻ mới sinh hoặc trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Coversyl không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng một số bệnh nhân có thể bị một số triệu chứng liên quan đến việc giảm huyết áp, đặc biệt khi mới điều trị hoặc khi phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Do đó, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các dữ liệu lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone bằng việc phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến việc làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng các thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosterone đơn lẻ.

Các thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Sử dụng đồng thời các ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan là chống chỉ định do nó làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan trước 36 giờ sau liều

cúi cuối của perindopril. Không được bắt đầu sử dụng perindopril trước 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan

Sử dụng đồng thời ức chế men chuyển với racecadotril, các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể dẫn tới tăng nguy cơ phù mạch.

Các thuốc làm tăng kali máu

Mặc dù kali huyết thanh luôn duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết thanh có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân sử dụng Coversyl 5mg. Một vài thuốc hoặc liệu pháp điều trị có thể làm tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc ức chế men chuyển, thuốc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc kháng viêm giảm đau không steroids, heparin, các tác nhân ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) do trimethoprim được biết hoạt động như một lợi tiểu chứa kali kiểu amiloride. Sự kết hợp của các thuốc này làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu. Do vậy việc phối hợp Coversyl 5mg với những thuốc nói trên không được khuyến cáo. Nếu sự phối hợp được chỉ định, nên thận trọng kiểm tra kali huyết thanh thường xuyên.

Điều trị đồng thời là chống chỉ định:

Aliskiren:

Ở các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch và nguy cơ tử vong tăng.

Điều trị ngoài cơ thể:

Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm như thẩm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao nhất định (như màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphate do làm tăng nguy cơ phản ứng miễn dịch. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Điều trị đồng thời không được khuyến cáo:

Aliskiren:

Ở các bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch, nguy cơ tử vong tăng.

Trị liệu đồng thời với ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin:

Đã có ghi nhận trong y văn, ở các bệnh nhân có tiền sử xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc ở các bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, khi điều trị đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có khả năng cao hơn xảy ra hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu một tác nhân tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron. Phong bế kép (ví dụ, phối hợp một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc kháng thụ thể angiotensin II) nên được giới hạn trong những trường hợp riêng biệt với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustine:

Nguy cơ tăng các biến cố bất lợi như phù mạch thần kinh.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: triamterene, amiloride...), muối kali:

Tăng kali máu (có nguy cơ tử vong), đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân suy thận (tác động cộng hợp tăng kali máu).

Sự kết hợp perindopril với các thuốc vừa được đề cập là không được khuyến cáo. Tuy nhiên nếu vẫn chỉ định phối hợp, điều trị này cần được sử dụng thận trọng với sự theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết tương. Trong trường hợp sử dụng spironolactone ở các bệnh nhân suy tim, xin xem phần dưới đây.

Lithi:

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng perindopril với lithi không được khuyến cáo, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp, cần theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.

Điều trị đồng thời yêu cầu sự chăm sóc đặc biệt:

Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường máu dạng uống):

Các nghiên cứu dịch tễ học đưa ra gợi ý rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng hiệu quả hạ đường huyết dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này thường xuất hiện trong các tuần đầu điều trị phối hợp và trên các bệnh nhân suy thận.

Baclofen:

Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp trong trường hợp cần thiết.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali:

Bệnh nhân đang điều trị thuốc lợi tiểu, đặc biệt nếu có suy giảm thể tích và/hoặc muối, có thể bị hạ huyết áp mạnh sau khi khởi trị với thuốc ức chế men chuyển. Khả năng gây hạ huyết áp có thể giảm thiểu bằng cách ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu, bù thể tích hoặc muối trước khi khởi trị với liều thấp sau đó tăng dần liều perindopril.

Ở các bệnh nhân tăng huyết áp động mạch, khi điều trị lợi tiểu trước đó gây suy giảm thể tích hoặc muối, nên ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi khởi trị với thuốc ức chế men chuyển, sau đó có thể sử dụng một thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc thuốc ức chế men chuyển với liều khởi đầu thấp tiếp đó tăng dần.

Ở các bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu trong điều trị suy tim sung huyết, nên khởi trị thuốc ức chế men chuyển ở liều rất thấp, có thể sau khi giảm liều của các thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Trong tất cả các trường hợp, chức năng thận (nồng độ creatinine) phải được theo dõi trong suốt những tuần đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone):

Với eplerenone hoặc spironolactone ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày với liều thấp của thuốc ức chế men chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu <40%, và trước đó đã được điều trị với thuốc ức chế men chuyển và lợi tiểu quai, có nguy cơ tăng kali máu, có thể tử vong, đặc biệt với trường hợp không tuân thủ khuyến cáo của điều trị phối hợp này.

Trước khi khởi trị phối hợp này, cần kiểm tra sự không có mặt của tăng kali máu và suy thận. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu, và nồng độ creatinin máu một lần mỗi tuần trong tháng đầu tiên điều trị và hàng tháng sau đó.

Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) bao gồm acid acetyl salicylic với liều ≥ 3 g/ngày:

Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống viêm phi steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể bị giảm.

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân đã có giảm chức năng thận trước đó. Việc kết hợp thuốc nên được áp dụng thận trọng, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước thích hợp và nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị phối hợp, định kỳ theo dõi sau đó.

Điều trị phối hợp yêu cầu thận trọng:

Thuốc hạ huyết áp và thuốc giãn mạch:

Điều trị đồng thời với các tác nhân này có thể làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của perindopril. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrate khác, hoặc các thuốc giãn mạch, có thể gây giảm thêm mức huyết áp.

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

Sử dụng đồng thời các thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp.

Các thuốc giống giao cảm:

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

Vàng:

Các phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân đang điều trị bằng muối vàng dạng tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển trong đó có perindopril.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

a. Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Dữ liệu an toàn của perindopril hoà hợp với dữ liệu an toàn của các thuốc ức chế men chuyển:

Các tác dụng không mong muốn có tần suất phổ biến đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được quan sát với perindopril bao gồm: choáng váng, đau đầu, dị cảm, chóng mặt, rối loạn thị giác, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, mất vị giác, rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, nôn, ngứa, ngoại ban, chuột rút và suy nhược.

b. Bảng tổng kết các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc trong quá trình lưu hành perindopril và được sắp xếp theo tần số xuất hiện như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10000$); chưa biết (không thể đánh giá từ các dữ liệu hiện có).

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
----------------------------	--------------------------	----------

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu	Không phổ biến*
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể hồng cầu	Rất hiếm
	Giảm hemoglobin và giảm thể tích hồng cầu đặc	Rất hiếm
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm
	Thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu G-6PDH bẩm sinh	Rất hiếm
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không phù hợp (SIADH)	Hiếm
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Không phổ biến*
	Tăng kali máu, có hồi phục khi dùng thuốc	Không phổ biến*
	Hạ natri máu	Không phổ biến*
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Không phổ biến*
	Rối loạn khí sắc	Không phổ biến
	Rối loạn giấc ngủ	Không phổ biến
Rối loạn thần kinh	Choáng váng	Phổ biến
	Đau đầu	Phổ biến
	Dị cảm	Phổ biến
	Chóng mặt	Phổ biến
	Ngủ lơ mơ	Không phổ biến*
	Ngất	Không phổ biến*
	Bối rối	Rất hiếm
Rối loạn thị giác	Rối loạn thị giác	Phổ biến
Rối loạn tai và mê cung	Ù tai	Phổ biến
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Không phổ biến*
	Nhịp tim nhanh	Không phổ biến*
	Đau ngực	Rất hiếm
	Loạn nhịp	Rất hiếm

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Nhồi máu cơ tim, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp (và các triệu chứng liên quan đến hạ huyết áp)	Phổ biến
	Viêm mạch	Không phổ biến*
	Đỏ bừng mặt	Hiếm*
	Đột quỵ, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm
	Hội chứng Raynaud	Chưa biết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Phổ biến
	Khó thở	Phổ biến
	Co thắt phế quản	Không phổ biến
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	Rất hiếm
	Viêm mũi	Rất hiếm
Rối loạn tiêu hoá	Đau bụng	Phổ biến
	Táo bón	Phổ biến
	Tiêu chảy	Phổ biến
	Mất vị giác	Phổ biến
	Rối loạn tiêu hoá	Phổ biến
	Buồn nôn	Phổ biến
	Nôn	Phổ biến
	Khô miệng	Không phổ biến
	Viêm tụy	Rất hiếm
Rối loạn gan mật	Viêm gan huỷ tế bào hoặc viêm gan ứ mật	Rất hiếm
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Phổ biến
	Ngoại ban	Phổ biến
	Mày đay	Không phổ biến
	Phù mắt, chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	Không phổ biến
	Nhạy cảm ánh sáng	Không phổ biến*
	Nốt bóng nước trên da	Không phổ biến*

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Ra nhiều mồ hôi	Không phổ biến
	Trầm trọng thêm bệnh vảy nến	Hiếm*
	Ban đỏ đa hình thái	Rất hiếm
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chuột rút	Phổ biến
	Đau khớp	Không phổ biến*
	Đau cơ	Không phổ biến*
Rối loạn thận và bài tiết	Suy giảm chức năng thận	Không phổ biến
	Suy thận cấp	Hiếm
	Bí tiểu/ tiểu ít	Hiếm*
Rối loạn sinh sản và cho con bú	Rối loạn cương	Không phổ biến
Rối loạn chung	Suy nhược	Phổ biến
	Đau ngực	Không phổ biến*
	Cảm giác khó ở	Không phổ biến*
	Phù ngoại biên	Không phổ biến*
	Sốt	Không phổ biến*
Thông số	Tăng urê huyết	Không phổ biến*
	Tăng creatinin huyết	Không phổ biến*
	Tăng bilirubin huyết	Hiếm
	Tăng enzym gan	Hiếm
Bị thương, nhiễm độc và biến chứng	Ngã	Không phổ biến*

* Tần suất được tính từ các nghiên cứu lâm sàng cho các biến cố bất lợi nhận được từ các báo cáo tự nguyện

Nghiên cứu lâm sàng

Trong giai đoạn ngẫu nhiên của nghiên cứu EUROPA, chỉ có những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được thu thập. Rất ít bệnh nhân trải qua các biến cố bất lợi nghiêm trọng: 16 (0,3%) trong số 6122 bệnh nhân dùng perindopril và 12 (0,2%) trong số 6107 bệnh nhân dùng placebo. Ở nhóm bệnh nhân dùng perindopril, có 6 bệnh nhân bị hạ huyết áp, 3 bệnh nhân bị phù mạch và 1 bệnh nhân bị ngừng tim đột ngột. Số bệnh nhân ở nhóm perindopril rút khỏi nghiên cứu do ho, hạ huyết áp hoặc không dung nạp với perindopril là 6,0% (n=336) nhiều hơn so với nhóm placebo 2,1% (n=129).

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép kiểm soát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế có thể báo cáo các tác dụng không mong muốn thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các dữ liệu về việc dùng quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến dùng quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, choáng váng, lo âu và ho khan.

Xử trí

Việc điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9mg/ml (0,9%). Nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp, nên giữ bệnh nhân ở nguyên tư thế. Nếu có thể, cân nhắc truyền angiotensin II và/hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamine. Có thể loại perindopril ra khỏi tuần hoàn chung bằng cách lọc máu. Máy tạo nhịp được chỉ định cho những trường hợp chậm nhịp tim kháng trị. Những dấu hiệu của sự sống, điện giải huyết thanh và nồng độ creatinin nên được giám sát liên tục.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu được: thuốc ức chế men chuyển

Mã ATC: C09A A04

Cơ chế tác động

Perindopril là một thuốc ức chế men chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Enzym chuyển đổi, hoặc kinase, là một exopeptidase giúp cho việc chuyển đổi angiotensin I thành chất co mạch angiotensin II cũng như giáng hoá chất giãn mạch bradykinin thành một heptapeptid không có hoạt tính. Sự ức chế men chuyển dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, điều này làm tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế tác động ngược âm tính đối với sự giải phóng renin) và làm giảm tiết aldosteron. Vì enzym chuyển gây bất hoạt bradykinin, sự ức chế men chuyển cũng dẫn đến tăng hoạt tính của các hệ kalikrein-kinin tuần hoàn và cục bộ (và vì vậy cũng gây hoạt hoá hệ prostaglandin). Có thể cơ chế này góp phần vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin và chịu trách nhiệm một phần về một số tác dụng không mong muốn (ví dụ: ho).

Perindopril tác động qua chất chuyển hoá có hoạt tính, perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không thể hiện tác dụng ức chế men chuyển angiotensin *in vitro*.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Tăng huyết áp

Perindopril có tác dụng ở tất cả các mức độ tăng huyết áp: nhẹ, vừa, nặng; đã nhận xét thấy sự giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở các tư thế nằm ngửa và đứng.

Perindopril làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại vi, dẫn đến giảm huyết áp. Kết quả là lưu lượng máu ngoại vi tăng lên, và không có tác dụng trên tần số tim.

Lưu lượng thận tăng lên, trong khi tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi.

Hoạt tính chống tăng huyết áp đạt đến tối đa giữa 4 đến 6 giờ sau một liều đơn và kéo dài trong ít nhất 24 giờ: tác dụng của thuốc lúc thấp nhất (đáy) bằng khoảng 87-100% so với tác dụng của thuốc lúc cao nhất (đỉnh).

Sự giảm huyết áp xảy ra nhanh chóng. Ở các bệnh nhân đáp ứng, sự bình thường hoá đạt được trong vòng một tháng và kéo dài mà không xảy ra quen thuốc nhanh.

Sự ngừng điều trị không dẫn đến tác dụng hồi ứng.

Perindopril làm giảm phì đại thất trái.

Ở người, perindopril đã được xác nhận có tác dụng giãn mạch. Thuốc làm tăng tính đàn hồi của động mạch lớn và làm giảm tỷ lệ lớp áo giữa: lòng ống của động mạch nhỏ.

Một số liệu pháp phụ trợ với một thuốc lợi tiểu thiazid gây tác dụng hiệp đồng cộng hợp. Sự kết hợp giữa một thuốc ức chế men chuyển và một thiazid cũng làm giảm nguy cơ hạ kali huyết gây ra bởi liệu pháp lợi tiểu.

Suy tim

Perindopril làm giảm công của tim do làm giảm tiền tải và hậu tải

Nghiên cứu ở bệnh nhân suy tim đã chứng minh rằng perindopril:

- Làm giảm áp lực thì tâm trương của tâm thất trái và tâm thất phải,
- Làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại vi toàn phần,
- Làm tăng hiệu suất của tim và cải thiện chỉ số tim.

Trong nghiên cứu so sánh, lần đầu tiên dùng 2,5mg perindopril arginine cho bệnh nhân có suy tim nhẹ đến vừa thấy huyết áp giảm không đáng kể so với nhóm placebo.

Bệnh nhân có bệnh động mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với placebo kéo dài trong 4 năm.

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định một cách ngẫu nhiên dùng 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương với 10mg perindopril arginine) (n=6110) hoặc placebo (n=6108).

Quần thể thử nghiệm có bằng chứng về bệnh động mạch vành và không có dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trước đó và / hoặc sự tái thông mạch vành trước đó. Phần lớn bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu trên nền liệu pháp điều trị thường quy bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid và thuốc chẹn beta.

Tiêu chí chính về hiệu quả là sự kết hợp của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/ hoặc ngưng tim với sự hồi sức thành công. Điều trị với 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương với 10mg perindopril arginine) một lần mỗi ngày dẫn đến sự giảm tuyệt đối có ý nghĩa trong các mục tiêu chính là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20% 95%CI [9,4;28,6] - p < (0,001).

Ở bệnh nhân có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim và / hoặc tái thông mạch, sự giảm tuyệt đối 2,2% tương ứng với giảm nguy cơ tương đối 22,4% (95% CI [12,0; 31,16] - p < 0.001) trong các mục tiêu chính so với placebo.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của perindopril trên trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mở, không so sánh trên 62 bệnh nhi tuổi từ 2-15 với chỉ số lọc cầu thận >30ml/phút/1,73m², bệnh nhân dùng perindopril với liều trung bình 0,07mg/kg thể trọng. Liều dùng tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân và mức đáp ứng huyết áp, có thể tăng lên tối đa 0,135mg/kg/ngày.

59 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm trong 3 tháng, và 36 bệnh nhân hoàn thành giai đoạn kéo dài của thử nghiệm, nghĩa là được theo dõi ít nhất 24 tháng (thời gian nghiên cứu trung bình: 44 tháng).

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương duy trì ổn định từ lúc đầu cho tới lần đánh giá cuối ở bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp khác, và giảm ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc trước đó.

Hơn 75% trẻ em có huyết áp tâm thu và tâm trương dưới phân vị thứ 95 tại lần đánh giá cuối.

Dữ liệu về độ an toàn phù hợp với dữ liệu đã biết về tính an toàn của perindopril.

Các dữ liệu lâm sàng ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron

Hai nghiên cứu lớn ngẫu nhiên, có kiểm chứng ONTARGET (So sánh Telmisartan đơn trị liệu và phối hợp với Ramipril trên các kết cục tim mạch) và VA NEPRON-D (Nghiên cứu của Veteran trên bệnh lý thận ở bệnh nhân đái tháo đường) đã kiểm chứng việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển với ức chế thụ thể angiotensin II.

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

Các nghiên cứu này đã chỉ rõ rằng không thấy hiệu quả rõ rệt nào trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết thanh, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với điều trị đơn lẻ một loại thuốc.

Do có đặc tính dược động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trên những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Nghiên cứu vai trò Aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường Tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận mãn tính, bệnh lý tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã phải dừng sớm do việc tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ được quan sát với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng thêm aliskiren so với nhóm placebo, các biến cố bất lợi thông thường và nghiêm trọng (tăng kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ. Thời gian bán hủy của perindopril là 1 giờ.

Perindopril là một tiền chất thuốc; 27% của liều perindopril được vào tuần hoàn máu dưới dạng chất chuyển hoá perindoprilat có hoạt tính. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril cho 5 chất chuyển hoá khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3-4 giờ.

Việc ăn thức ăn giảm sự chuyển đổi thành perindoprilat, do vậy làm giảm sinh khả dụng của chất này, do đó phải uống perindopril arginine với một liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Đã chứng minh có mối liên quan tuyến tính giữa liều lượng perindopril và nồng độ thuốc trong huyết tương.

Phân bố

Thể tích phân bố là khoảng 0,2 lít/ kg đối với perindoprilat không kết hợp. Sự kết hợp của perindoprilat vào protein huyết tương là 20%, chủ yếu vào enzym chuyển dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ.

Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ vào trong nước tiểu và thời gian bán huỷ của phân đoạn không kết hợp là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Đối tượng đặc biệt

Sự thải trừ perindoprilat giảm ở người cao tuổi và ở bệnh nhân có suy tim hoặc suy thận. Việc điều chỉnh liều phụ thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

Sự thanh thải perindoprilat trong thẩm tách máu là 70ml/phút.

Động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân có xơ gan: độ thanh thải qua gan của perindopril giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo ra không giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ bao gồm 30 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc dưới 30⁰C.

Giữ lọ thuốc được đóng chặt để tránh ẩm.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP

Les Laboratoires Servier –Pháp

NHÀ SẢN XUẤT

Les Laboratoires Servier Industrie

905 route de Saran

45520 Gidy – France / Pháp

Website address: www.servier.vn

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 1115e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 13 tháng 01 năm 20 25

Kính gửi: Les Laboratoires Servier

Địa chỉ: 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 2699/21/TĐNN nộp bổ sung ngày 24/9/2024 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Coversyl 10mg, số đăng ký VN-17086-13.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (NT).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TÊN THUỐC
Rx COVERSYL® 10mg



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: perindopril arginine 10mg tương đương perindopril 6,790mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, magnesi stearat, maltodextrin, silica dạng keo khan, tinh bột natri glycolat (loại A); Màng bao phim: glycerol, hypromellose, chlorophyllin đồng, macrogol 6000, magnesi stearat, titan dioxid.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim màu xanh, hình tròn, hai mặt lõm có khắc ♡ ở một mặt và biểu tượng ⚡ ở mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

Tăng huyết áp

Điều trị tăng huyết áp

Bệnh động mạch vành ổn định

Làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân đã có tiền sử nhồi máu cơ tim và / hoặc tái thông mạch.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều thuốc nên được áp dụng theo từng cá thể bệnh nhân và mức đáp ứng huyết áp.

Tăng huyết áp:

Coversyl có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày vào buổi sáng.

Những bệnh nhân với hệ thống renin-angiotensin-aldosteron hoạt tính mạnh (đặc biệt, tăng huyết áp động mạch thận, giảm muối và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn, mất bù tim hoặc tăng huyết áp nghiêm trọng) có thể bị giảm huyết áp mạnh sau liều đầu tiên. Liều khởi đầu 2,5mg nên được khuyến cáo ở những bệnh nhân này và bước đầu trị liệu nên được giám sát y tế.

Liều dùng có thể tăng tới 10mg một lần mỗi ngày sau 1 tháng điều trị.

Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra sau khi khởi trị với Coversyl, điều này xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu. Do đó cần thận trọng vì những bệnh nhân này có thể bị giảm thể tích tuần hoàn và/ hoặc muối.

Nếu có thể, nên dừng thuốc lợi tiểu 2-3 ngày trước khi bắt đầu với Coversyl.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp không thể dừng thuốc lợi tiểu, trị liệu bằng Coversyl nên được khởi đầu với liều 2,5mg. Nên theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh. Việc bổ sung



liều Coversyl cần được điều chỉnh tùy thuộc đáp ứng huyết áp. Nếu yêu cầu, việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể bắt đầu lại.

Ở bệnh nhân lớn tuổi việc điều trị có thể bắt đầu với liều 2,5mg và tăng dần liều tới 5mg sau 1 tháng và sau đó là 10mg nếu cần thiết tùy thuộc vào chức năng thận (xem bảng bên dưới).

Bệnh động mạch vành ổn định:

Nên bắt đầu Coversyl với liều khởi đầu là 5 mg một lần mỗi ngày trong hai tuần, sau đó tăng liều lên 10 mg một lần mỗi ngày, phụ thuộc vào chức năng thận và liều 5mg được dung nạp tốt.

Bệnh nhân lớn tuổi nên dùng liều 2,5 mg một lần mỗi ngày cho tuần đầu tiên, sau đó 5mg một lần mỗi ngày cho tuần tiếp theo trước khi tăng lên 10 mg một lần mỗi ngày tùy thuộc chức năng thận (xem bảng 1 “Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận”). Chỉ nên tăng liều nếu liều trước đó được dung nạp tốt.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Liều thuốc Coversyl ở bệnh nhân suy thận nên được điều chỉnh dựa trên độ thanh thải creatinin như trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: chỉnh liều Coversyl ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến cáo
$Cl_{CR} \geq 60$	5mg/ 1 ngày
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5mg/ 1 ngày
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5mg mỗi 2 ngày
Bệnh nhân thẩm tích máu*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5mg vào ngày thẩm tích máu

*Độ thẩm phân của perindoprilat là 70ml/ phút

Đối với bệnh nhân thẩm tích máu, liều thuốc nên được dùng sau khi thẩm tích máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của perindopril trên trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Các dữ liệu hiện tại đã được mô tả trong mục “Tính chất dược lực học” nhưng chưa có khuyến cáo về chỉ định.

Do đó việc sử dụng thuốc trên em và trẻ vị thành niên không được khuyến cáo.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Coversyl được chỉ định dùng một lần mỗi ngày trước khi ăn sáng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với thành phần hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hay bất kỳ thuốc ức chế men chuyển nào khác.
- Tiền sử phù mạch liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trước đó.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn;
- Giai đoạn hai và ba của thai kỳ.
- Sử dụng đồng thời Coversyl với các sản phẩm có chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$)
- Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan. Không được dùng Coversyl trước 36 giờ kể từ liều cuối cùng sacubitril/valsartan.
- Các điều trị ngoài cơ thể dẫn đến việc máu tiếp xúc với các bề mặt tích điện âm
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đáng kể dẫn đến còn chức năng thận một bên

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Bệnh mạch vành ổn định

Nếu có cơn đau thắt ngực không ổn định (điển hình hoặc không điển hình) xuất hiện trong tháng đầu tiên khi điều trị bằng perindopril, nên đánh giá thận trọng lợi ích/nguy cơ trước khi tiếp tục điều trị.

Hạ huyết áp

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây hạ huyết áp. Các triệu chứng hạ huyết áp ít khi quan sát thấy trên bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng và thường xuất hiện trên các bệnh nhân có khối lượng tuần hoàn giảm như đang điều trị bằng các thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thâm tích máu, ỉa chảy hoặc nôn hoặc các bệnh nhân tăng huyết áp nặng phụ thuộc renin. Hạ huyết áp có triệu chứng được ghi nhận trên các bệnh nhân suy tim có triệu chứng, có kèm theo suy thận hoặc không. Các triệu chứng này xuất hiện hầu hết trên các bệnh nhân suy tim ở mức độ nặng hơn là do sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy thận chức năng. Ở những bệnh nhân tăng nguy cơ hạ huyết áp triệu chứng, cần giám sát chặt bệnh nhân khi bắt đầu điều trị và lúc hiệu chỉnh liều. Nguyên tắc tương tự cũng được áp dụng cho bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh mạch máu não, do việc hạ huyết áp quá mức có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xuất hiện triệu chứng hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nếu cần thiết nên truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%). Không có chống chỉ định cho liều tiếp theo nếu phản ứng hạ huyết áp thoáng qua, bệnh nhân thường có thể dùng liều tiếp theo mà không gặp khó khăn gì khi khối lượng tuần hoàn tăng kéo huyết áp tăng theo.

Trên một số bệnh nhân suy tim sung huyết có huyết áp bình thường hoặc huyết áp thấp, việc hạ thêm huyết áp toàn thân có thể xuất hiện khi sử dụng Coversyl. Tác dụng này có thể dự đoán được và thường không phải là nguyên nhân bắt buộc phải ngừng điều trị. Trong trường hợp hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, có thể cần phải giảm liều hoặc ngừng dùng Coversyl.

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

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, nên thận trọng khi dùng Coversyl cho các bệnh nhân hẹp van hai lá và tắc nghẽn dòng máu đi ra từ thất trái như hẹp động mạch chủ hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Suy thận

Trong trường hợp suy thận (thanh thải creatinin < 60 ml/phút), nên hiệu chỉnh liều khởi đầu của perindopril theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, sau đó tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Theo dõi thường xuyên kali và creatinin là một phần trong kế hoạch chăm sóc thường quy cho các bệnh nhân này.

Trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng, hạ huyết áp xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển có thể dẫn đến suy giảm thêm chức năng thận. Suy thận cấp, thường có hồi phục đã được ghi nhận trong trường hợp này.

Trên một số bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển đã ghi nhận được tăng urê máu và creatinin huyết thanh thường có hồi phục sau khi ngừng thuốc điều trị. Điều này đặc biệt hay xảy ra trên các bệnh nhân suy thận. Nếu bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch thận, nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận sẽ tăng lên. Trên những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và tăng liều thận trọng. Do các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố góp phần thúc đẩy các nguy cơ trên, nên cần ngừng dùng các thuốc lợi tiểu và theo dõi chức năng thận trong những tuần đầu điều trị bằng Coversyl.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp trước đây không có biểu hiện bệnh lý mạch máu thận có thể xuất hiện tăng urê máu và creatinin huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, đặc biệt khi dùng Coversyl đồng thời với các thuốc lợi tiểu. Nguy cơ có nhiều khả năng xảy ra hơn trên bệnh nhân có tiền sử suy thận. Có thể cần giảm liều và/ hoặc ngừng dùng các thuốc lợi tiểu và/ hoặc Coversyl.

Bệnh nhân thẩm tích máu

Phản ứng phản vệ đã được báo cáo trên những bệnh nhân thẩm tích máu với màng lọc tốc độ cao được điều trị đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển. Trên các bệnh nhân này, nên xem xét sử dụng loại màng thẩm tích máu khác hoặc sử dụng các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác.

Ghép thận

Chưa có kinh nghiệm sử dụng khi dùng Coversyl cho bệnh nhân mới ghép thận.

Tăng huyết áp động mạch thận:

Có khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến còn chức năng thận một bên được điều trị với ức chế men chuyển. Điều trị bằng các thuốc lợi tiểu có thể là yếu tố đóng góp. Suy chức năng thận thậm chí có thể xuất hiện chỉ với thay đổi nhẹ creatinin huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận một bên.

Quá mẫn/Phù mạch

Phù mạch ở mắt, các đầu chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo hiếm gặp trên những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm Coversyl.

Phản ứng này có thể xuất hiện bất cứ thời gian nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên kịp thời ngừng dùng Coversyl và bắt đầu quá trình theo dõi thích hợp, tiếp tục cho đến khi các triệu chứng xuất hiện thoái lui hoàn toàn. Trong khoảng thời gian này, các triệu chứng sưng mắt và môi thường tự hết mà không cần điều trị, cho dù các thuốc kháng histamin có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi xuất hiện các triệu chứng phù ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường thở, nên điều trị cấp cứu kịp thời. Có thể sử dụng adrenalin và/ hoặc kết hợp với thông khí đường hô hấp cho bệnh nhân. Bệnh nhân nên được theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển có thể tăng nguy cơ phù mạch khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển.

Phù mạch đường tiêu hoá đã được ghi nhận là hiếm gặp trên các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển. Các bệnh nhân này xuất hiện triệu chứng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn hoặc nôn); trong một số trường hợp không có phù mắt xuất hiện trước và nồng độ C-1 esterase ở mức bình thường. Chẩn đoán phù mạch bao gồm chụp CT ổ bụng, hoặc siêu âm, hoặc bằng phẫu thuật và mất các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển. Phù mạch đường tiêu hoá nên bao gồm trong các chẩn đoán phân biệt trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển có biểu hiện đau bụng.

Phối hợp perindopril với sacubitril/valsartan được chống chỉ định do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan chỉ được bắt đầu dùng 36 giờ sau khi kết thúc liều cuối cùng của perindopril. Nếu điều trị bằng sacubitril/valsartan dừng, liệu pháp perindopril chỉ được bắt đầu 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các ức chế NEP (như racecadotril), các ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và các gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (như sưng đường thở hoặc lưỡi, có hoặc không ảnh hưởng đến hô hấp). Cần phải thận trọng khi bắt đầu sử dụng racecadotril, các ức chế mTOR, (sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptins (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) trên những bệnh nhân đang sử dụng ức chế men chuyển .

Các phản ứng phản vệ trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)

Phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng hiếm khi gặp ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình lọc loại lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphat. Có thể tránh được các phản ứng phản vệ này bằng cách tạm thời ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển trước mỗi lần lọc loại.

Các phản ứng phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển trong quá trình giải mẫn cảm (ví dụ nọc một số loài côn trùng) đã gặp các phản ứng phản vệ. Trên các bệnh nhân này, các phản ứng phản vệ có thể tránh được bằng cách tạm ngừng dùng các thuốc ức chế men chuyển, nhưng các phản ứng này có thể xuất hiện trở lại sau khi vô ý bị tái mẫn cảm.

Suy gan

Hiếm gặp các trường hợp các thuốc ức chế men chuyển liên quan đến hội chứng bắt đầu bằng vàng da ứ mật và tiến triển thành hoại tử gan lan toả và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được biết rõ. Bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển có vàng da tiến triển hoặc tăng enzym gan nên ngừng dùng thuốc và được theo dõi y tế phù hợp.

Giảm bạch cầu trung tính/ Mất bạch cầu hạt/Giảm tiểu cầu/ Thiếu máu

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được ghi nhận trên các bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển. Trên các bệnh nhân chức năng thận bình thường và không có các yếu tố nguy cơ khác, giảm bạch cầu trung tính hiếm khi xuất hiện. Tuyệt đối thận trọng khi sử dụng perindopril cho những bệnh nhân có bệnh mạch máu tạo keo, bệnh nhân điều trị suy giảm miễn dịch, đang điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid, hoặc bệnh nhân có sự kết hợp các yếu tố nguy cơ này, đặc biệt bệnh nhân trước đây đã có tiền sử suy thận. Một số bệnh nhân trong số này đã có nhiễm trùng nặng, đôi khi không đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh tích cực. Nếu sử dụng perindopril trên các bệnh nhân này, theo dõi định kỳ số lượng tế bào bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào (ví dụ đau họng, sốt).

Chứng tụt

Các thuốc ức chế men chuyển gây phù mạch trên bệnh nhân da đen với tỷ lệ cao hơn trên các bệnh nhân khác.

Tương tự các thuốc ức chế men chuyển khác, tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể kém hiệu quả hơn trên bệnh nhân da đen, có thể là do trạng thái hoạt tính renin huyết tương thấp phổ biến hơn ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp.

Ho

Ho đã được ghi nhận khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển. Ho thường đặc trưng bởi ho khan, dai dẳng và chấm dứt sau khi ngừng điều trị. Các thuốc ức chế men chuyển gây ho nên được xem như một phần của chẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/Gây mê

Trên bệnh nhân phải thực hiện phẫu thuật lớn hoặc gây mê bằng các thuốc có thể gây hạ huyết áp, Coversyl có thể gây ức chế tổng hợp angiotensin II thứ phát bù trừ do giải phóng renin. Nên ngừng dùng thuốc một ngày trước phẫu thuật. Nếu xuất hiện hạ huyết áp do cơ chế này, có thể điều chỉnh bằng cách tăng khối lượng tuần hoàn.

Tăng kali huyết thanh

Tăng kali huyết thanh đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển, bao gồm perindopril, các ức chế men chuyển có thể gây tăng kali máu do chúng ức chế tiết aldosterone. Hệ quả thường không rõ ràng trên những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các yếu tố nguy cơ làm tăng kali máu bao gồm suy thận, giảm chức năng thận, tuổi (>70 tuổi), đái tháo đường, bị nhiều bệnh đồng thời, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hoá và sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế có chứa kali; hoặc bệnh nhân sử dụng các thuốc khác làm tăng kali huyết thanh (ví dụ heparin, co-trimoxazole được biết đến là trimethoprim/sulfamethoxazole) và đặc biệt các thuốc kháng aldosterone và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Việc sử dụng các chế phẩm

bổ sung kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối thay thế có chứa kali đặc biệt trên bệnh nhân suy thận có thể làm tăng có ý nghĩa nồng độ kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây loạn nhịp nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến tử vong. Các thuốc lợi tiểu chứa kali và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin cần được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân đang dùng ức chế men chuyển, và nên kiểm soát kali huyết thanh và chức năng thận. Nếu việc dùng đồng thời các thuốc nói trên được coi là cần thiết thì cần sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi kali huyết thanh.

Bệnh nhân đái tháo đường

Trên bệnh nhân đái tháo đường sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin, nên theo dõi chặt đường huyết trong tháng đầu khi điều trị với các thuốc ức chế men chuyển.

Lithi

Kết hợp lithi với perindopril nói chung không được khuyến cáo.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali

Việc kết hợp perindopril với các thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali nói chung không được khuyến cáo.

Thuốc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone bằng việc phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren do đó không được khuyến cáo.

Nếu liệu pháp phong bế kép được cho là thực sự cần thiết, chỉ nên tiến hành dưới sự giám sát của chuyên gia và theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Tăng aldosterone tiên phát:

Bệnh nhân bị tăng aldosterone tiên phát nhìn chung không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp hoạt động thông qua việc ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

Phụ nữ có thai

Không nên bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trong thời gian mang thai. Trường hợp cần thiết phải tiếp tục điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển, bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp khác mà dữ liệu an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai đã được thiết lập. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng dùng các thuốc ức chế men chuyển ngay lập tức và nên bắt đầu điều trị thay thế bằng một thuốc khác nếu điều kiện lâm sàng cho phép.

Tá dược

Do sự có mặt của lactose, bệnh nhân có rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, kém dung nạp glucose – galactose, hoặc thiếu hụt Lapp lactase không nên sử dụng thuốc này.

Hàm lượng natri

Mỗi viên Coversyl chứa ít hơn 1mmol natri(23mg), được coi là không chứa natri.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Mang thai

Việc sử dụng các thuốc ức chế men chuyển không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ và là chống chỉ định khi có thai trên 3 tháng.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu mang thai vẫn chưa được xác định; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng có sự tăng nhẹ nguy cơ này. Trừ khi việc dùng thuốc ức chế men chuyển là rất quan trọng, bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần chuyển sang liệu pháp thay thế đã có bằng chứng về tính an toàn để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Khi đã được chẩn đoán có thai, việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cần được ngừng ngay lập tức, và, nếu có thể, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế.

Việc dùng thuốc ức chế men chuyển từ tháng thứ ba của quá trình mang thai được cho là gây độc tính trên thai nhi (giảm chức năng thận, ít dịch ối, chậm phát triển khung xương sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Trường hợp phụ nữ mang thai từ sau tháng thứ ba trở đi có sử dụng thuốc ức chế men chuyển, khuyến cáo bệnh nhân siêu âm kiểm tra chức năng thận và kiểm tra hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc ức chế men chuyển nên được theo dõi chặt chẽ để tránh tình trạng hạ huyết áp.

Cho con bú

Do không có thông tin về việc sử dụng Coversyl trong giai đoạn cho con bú, Coversyl không được khuyến cáo sử dụng và nên dùng liệu pháp thay thế có đầy đủ dữ liệu hơn về tính an toàn trên phụ nữ cho con bú, đặc biệt đối với trẻ mới sinh hoặc trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Coversyl không ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lái xe và vận hành máy móc nhưng một số bệnh nhân có thể bị một số triệu chứng liên quan đến việc giảm huyết áp, đặc biệt khi mới điều trị hoặc khi phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Do đó, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các dữ liệu lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng việc phối hợp các thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren liên quan đến việc làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng các thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin-aldosteron đơn lẻ.

Các thuốc làm tăng nguy cơ phù mạch

Sử dụng đồng thời các ức chế men chuyển với sacubitril/valsartan là chống chỉ định do nó làm tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan trước 36 giờ sau liều cuối cùng của perindopril. Không được bắt đầu sử dụng perindopril trước 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan

Sử dụng đồng thời ức chế men chuyển với racecadotril, các thuốc ức chế mTOR (như sirolimus, everolimus, temsirolimus) và gliptins (như linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) có thể dẫn tới tăng nguy cơ phù mạch.

Các thuốc làm tăng kali máu

Mặc dù kali huyết thanh luôn duy trì trong giới hạn bình thường, tăng kali huyết thanh có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân sử dụng Coversyl 10 mg. Một vài thuốc hoặc liệu pháp điều trị có thể làm tăng kali máu: aliskiren, muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc ức chế men chuyển, thuốc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc kháng viêm giảm đau không steroids, heparin, các tác nhân ức chế miễn dịch như ciclosporin hoặc tacrolimus, trimethoprim và cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) do trimethoprim được biết hoạt động như một lợi tiểu chứa kali kiểu amiloride. Sự kết hợp của các thuốc này làm gia tăng nguy cơ tăng kali máu. Do vậy việc phối hợp Coversyl 10mg với những thuốc nói trên không được khuyến cáo. Nếu sự phối hợp được chỉ định, nên thận trọng kiểm tra kali huyết thanh thường xuyên.

Điều trị đồng thời là chống chỉ định:

Aliskiren:

Ở các bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch và nguy cơ tử vong tăng.

Điều trị ngoài cơ thể:

Điều trị ngoài cơ thể dẫn đến máu tiếp xúc với các bề mặt mang điện tích âm như thẩm tách hoặc lọc máu bằng một số màng lọc tốc độ cao nhất định (như màng polyacrylonitril) và loại bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp bằng dextran sulphate do làm tăng nguy cơ phản ứng miễn dịch. Nếu việc điều trị này được yêu cầu, cần cân nhắc sử dụng loại màng lọc khác hoặc một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Điều trị đồng thời không được khuyến cáo:

Aliskiren:

Ở các bệnh nhân không bị đái tháo đường hoặc suy thận, nguy cơ tăng kali máu, suy giảm chức năng thận và nguy cơ tim mạch, nguy cơ tử vong tăng.

Trị liệu đồng thời với ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin:

Đã có ghi nhận trong y văn, ở các bệnh nhân có tiền sử xơ vữa động mạch, suy tim, hoặc ở các bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích, khi điều trị đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin có khả năng cao hơn xảy ra hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, và suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi so sánh với đơn trị liệu một tác nhân tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Phong bế kép (ví dụ, phối

hợp một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc kháng thụ thể angiotensin II) nên được giới hạn trong những trường hợp riêng biệt với sự theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ kali và huyết áp.

Estramustine:

Nguy cơ tăng các biến cố bất lợi như phù mạch thần kinh.

Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: triamterene, amiloride...), muối kali:

Tăng kali máu (có nguy cơ tử vong), đặc biệt trong trường hợp bệnh nhân suy thận (tác động cộng hợp tăng kali máu).

Sự kết hợp perindopril với các thuốc vừa được đề cập là không được khuyến cáo. Tuy nhiên nếu vẫn chỉ định phối hợp, điều trị này cần được sử dụng thận trọng với sự theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết tương. Trong trường hợp sử dụng spironolactone ở các bệnh nhân suy tim, xin xem phần dưới đây.

Lithi:

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển. Sử dụng perindopril với lithi không được khuyến cáo, nhưng nếu cần thiết phải kết hợp, cần theo dõi thận trọng nồng độ lithi huyết thanh.

Điều trị đồng thời yêu cầu sự chăm sóc đặc biệt:

Các thuốc chống đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường máu dạng uống):

Các nghiên cứu dịch tễ học đưa ra gợi ý rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, các thuốc hạ đường huyết dạng uống) có thể làm tăng hiệu quả hạ đường huyết dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết. Hiện tượng này thường xuất hiện trong các tuần đầu điều trị phối hợp và trên các bệnh nhân suy thận.

Baclofen:

Tăng hiệu quả chống tăng huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp trong trường hợp cần thiết.

Thuốc lợi tiểu không giữ kali:

Bệnh nhân đang điều trị thuốc lợi tiểu, đặc biệt nếu có suy giảm thể tích và/ hoặc muối, có thể bị hạ huyết áp mạnh sau khi khởi trị với thuốc ức chế men chuyển. Khả năng gây hạ huyết áp có thể giảm thiểu bằng cách ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu, bù thể tích hoặc muối trước khi khởi trị với liều thấp sau đó tăng dần liều perindopril.

Ở các bệnh nhân tăng huyết áp động mạch, khi điều trị lợi tiểu trước đó gây suy giảm thể tích hoặc muối, nên ngừng sử dụng thuốc lợi tiểu trước khi khởi trị với thuốc ức chế men chuyển, sau đó có thể sử dụng một thuốc lợi tiểu không giữ kali hoặc thuốc ức chế men chuyển với liều khởi đầu thấp tiếp đó tăng dần.

Ở các bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu trong điều trị suy tim sung huyết, nên khởi trị thuốc ức chế men chuyển ở liều rất thấp, có thể sau khi giảm liều của các thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Trong tất cả các trường hợp, chức năng thận (nồng độ creatinin) phải được theo dõi trong suốt những tuần đầu điều trị với thuốc ức chế men chuyển.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali (eplerenone, spironolactone):

Với eplerenone hoặc spironolactone ở liều từ 12,5 mg đến 50 mg mỗi ngày với liều thấp của thuốc ức chế men chuyển:

Trong điều trị suy tim độ II-IV (NYHA) với phân suất tống máu <40%, và trước đó đã được điều trị với thuốc ức chế men chuyển và lợi tiểu quai, có nguy cơ tăng kali máu, có thể tử vong, đặc biệt với trường hợp không tuân thủ khuyến cáo của điều trị phối hợp này.

Trước khi khởi trị phối hợp này, cần kiểm tra sự không có mặt của tăng kali máu và suy thận. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu, nồng độ creatinin máu một lần mỗi tuần trong tháng đầu tiên điều trị và hàng tháng sau đó.

Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID) bao gồm acid acetyl salicylic với liều ≥ 3 g/ngày:

Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc chống viêm phi steroid (ví dụ acid acetylsalicylic ở liều chống viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp của perindopril có thể bị giảm.

Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và NSAID có thể làm tăng nguy cơ giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp, tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trên bệnh nhân đã có giảm chức năng thận trước đó. Việc kết hợp thuốc nên được áp dụng thận trọng, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước thích hợp và nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị phối hợp, định kỳ theo dõi sau đó.

Điều trị phối hợp yêu cầu thận trọng:

Thuốc hạ huyết áp và thuốc giãn mạch:

Điều trị đồng thời với các tác nhân này có thể làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của perindopril. Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrate khác, hoặc các thuốc giãn mạch, có thể gây giảm thêm mức huyết áp.

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

Sử dụng đồng thời các thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng khả năng hạ huyết áp.

Các thuốc giống giao cảm:

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

Vàng:

Các phản ứng nitritoid (triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được ghi nhận hiếm gặp trên các bệnh nhân đang điều trị bằng muối vàng dạng tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển trong đó có perindopril.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

a. Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Dữ liệu an toàn của perindopril hoà hợp với dữ liệu an toàn của các thuốc ức chế men chuyển:

Các tác dụng không mong muốn có tần suất phổ biến đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được quan sát với perindopril bao gồm: choáng váng, đau đầu, dị cảm,

chóng mặt, rối loạn thị giác, ù tai, hạ huyết áp, ho, khó thở, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, mất vị giác, rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, nôn, ngứa, ngoại ban, chuột rút và suy nhược.

b. Bảng tổng kết các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc trong quá trình lưu hành perindopril và được sắp xếp theo tần số xuất hiện như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10000$); chưa biết (không thể đánh giá từ các dữ liệu hiện có).

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu	Không phổ biến*
	Mất bạch cầu hạt hoặc giảm toàn thể hồng cầu	Rất hiếm
	Giảm hemoglobin và giảm thể tích hồng cầu đặc	Rất hiếm
	Giảm bạch cầu/giảm bạch cầu trung tính	Rất hiếm
	Thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu G-6PDH bẩm sinh	Rất hiếm
	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm
Rối loạn nội tiết	Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không phù hợp (SIADH)	Hiếm
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Hạ đường huyết	Không phổ biến*
	Tăng kali máu, có hồi phục khi dừng thuốc	Không phổ biến*
	Hạ natri máu	Không phổ biến*
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Không phổ biến*
	Rối loạn khí sắc	Không phổ biến
	Rối loạn giấc ngủ	Không phổ biến
Rối loạn thần kinh	Choáng váng	Phổ biến
	Đau đầu	Phổ biến
	Dị cảm	Phổ biến
	Chóng mặt	Phổ biến
	Ngủ lơ mơ	Không phổ biến*
	Ngất	Không phổ biến*
	Bối rối	Rất hiếm
Rối loạn thị giác	Rối loạn thị giác	Phổ biến
Rối loạn tai và mê cung	Ù tai	Phổ biến
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Không phổ biến*

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
	Nhịp tim nhanh	Không phổ biến*
	Đau ngực	Rất hiếm
	Loạn nhịp	Rất hiếm
	Nhồi máu cơ tim, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp (và các triệu chứng liên quan đến hạ huyết áp)	Phổ biến
	Viêm mạch	Không phổ biến*
	Đỏ bừng mặt	Hiếm*
	Đột quỵ, có thể thứ phát sau cơn hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có nguy cơ cao	Rất hiếm
	Hội chứng Raynaud	Chưa biết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Phổ biến
	Khó thở	Phổ biến
	Cơ thắt phế quản	Không phổ biến
	Viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin	Rất hiếm
	Viêm mũi	Rất hiếm
Rối loạn tiêu hoá	Đau bụng	Phổ biến
	Táo bón	Phổ biến
	Tiêu chảy	Phổ biến
	Mất vị giác	Phổ biến
	Rối loạn tiêu hoá	Phổ biến
	Buồn nôn	Phổ biến
	Nôn	Phổ biến
	Khô miệng	Không phổ biến
	Viêm tụy	Rất hiếm
Rối loạn gan mật	Viêm gan huỷ tế bào hoặc viêm gan ứ mật	Rất hiếm
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Phổ biến
	Ngoại ban	Phổ biến
	Mày đay	Không phổ biến
	Phù mắt, chi, môi, niêm mạc, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản	Không phổ biến
	Nhạy cảm ánh sáng	Không phổ biến*
	Nốt bóng nước trên da	Không phổ biến*
	Ra nhiều mồ hôi	Không phổ biến
	Trầm trọng thêm bệnh vẩy nến	Hiếm*
	Ban đỏ đa hình thái	Rất hiếm

Phân loại hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chuột rút	Phổ biến
	Đau khớp	Không phổ biến*
	Đau cơ	Không phổ biến*
Rối loạn thận và bài tiết	Suy giảm chức năng thận	Không phổ biến
	Suy thận cấp	Hiếm
	Bí tiểu/ tiểu ít	Hiếm*
Rối loạn sinh sản và cho con bú	Rối loạn cương	Không phổ biến
Rối loạn chung	Suy nhược	Phổ biến
	Đau ngực	Không phổ biến*
	Cảm giác khó ở	Không phổ biến*
	Phù ngoại biên	Không phổ biến*
	Sốt	Không phổ biến*
Thông số	Tăng urê huyết	Không phổ biến*
	Tăng creatinin huyết	Không phổ biến*
	Tăng bilirubin huyết	Hiếm
	Tăng enzym gan	Hiếm
Bị thương, nhiễm độc và biến chứng	Ngã	Không phổ biến*

* Tần suất được tính từ các nghiên cứu lâm sàng cho các biến cố bất lợi nhận được từ các báo cáo tự nguyện

Nghiên cứu lâm sàng

Trong giai đoạn ngẫu nhiên của nghiên cứu EUROPA, chỉ có những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được thu thập. Rất ít bệnh nhân trải qua các biến cố bất lợi nghiêm trọng: 16 (0,3%) trong số 6122 bệnh nhân dùng perindopril và 12 (0,2%) trong số 6107 bệnh nhân dùng placebo. Ở nhóm bệnh nhân dùng perindopril, có 6 bệnh nhân bị hạ huyết áp, 3 bệnh nhân bị phù mạch và 1 bệnh nhân bị ngừng tim đột ngột. Số bệnh nhân ở nhóm perindopril rút khỏi nghiên cứu do ho, hạ huyết áp hoặc không dung nạp với perindopril là 6,0% (n=336) nhiều hơn so với nhóm placebo 2,1% (n=129).

Báo cáo các tác dụng không mong muốn

Báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép kiểm soát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế có thể báo cáo các tác dụng không mong muốn thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Các dữ liệu về việc dùng quá liều trên người còn hạn chế. Các triệu chứng liên quan đến dùng quá liều thuốc ức chế men chuyển có thể bao gồm hạ huyết áp, sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, thở nhanh, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, choáng váng, lo âu và ho.

Xử trí

Việc điều trị quá liều được khuyến cáo là truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 9mg/ml (0,9%) Nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp, nên giữ bệnh nhân ở nguyên tư thế. Nếu có thể, cân nhắc truyền angiotensin II và/hoặc tiêm tĩnh mạch catecholamine. Có thể loại perindopril ra khỏi tuần hoàn chung bằng cách lọc máu. Máy tạo nhịp được chỉ định cho những trường hợp chậm nhịp tim kháng trị. Những dấu hiệu của sự sống, điện giải huyết thanh và nồng độ creatinin nên được giám sát liên tục.

TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu được: thuốc ức chế men chuyển

Mã ATC: C09A A04

Cơ chế tác động

Perindopril là một thuốc ức chế men chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Enzym chuyển đổi, hoặc kinase, là một exopeptidase giúp cho việc chuyển đổi angiotensin I thành chất co mạch angiotensin II cũng như giáng hoá chất giãn mạch bradykinin thành một heptapeptid không có hoạt tính. Sự ức chế men chuyển dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, điều này làm tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế tác động ngược âm tính đối với sự giải phóng renin) và làm giảm tiết aldosteron. Vì enzym chuyển gây bất hoạt bradykinin, sự ức chế men chuyển cũng dẫn đến tăng hoạt tính của các hệ kalikrein-kinin tuần hoàn và cục bộ (và vì vậy cũng gây hoạt hoá hệ prostaglandin). Có thể cơ chế này góp phần vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin và chịu trách nhiệm một phần về một số tác dụng không mong muốn (ví dụ: ho).

Perindopril tác động qua chất chuyển hoá có hoạt tính, perindoprilat. Các chất chuyển hoá khác không thể hiện tác dụng ức chế men chuyển angiotensin *in vitro*.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Tăng huyết áp

Perindopril có tác dụng ở tất cả các mức độ tăng huyết áp: nhẹ, vừa, nặng; đã nhận xét thấy sự giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở các tư thế nằm ngửa và đứng.

Perindopril làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại vi, dẫn đến giảm huyết áp. Kết quả là lưu lượng máu ngoại vi tăng lên, và không có tác dụng trên tần số tim.

Lưu lượng thận tăng lên, trong khi tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi.

Hoạt tính chống tăng huyết áp đạt đến tối đa giữa 4 đến 6 giờ sau một liều đơn và kéo dài trong ít nhất 24 giờ: tác dụng của thuốc lúc thấp nhất (đáy) bằng khoảng 87-100% so với tác dụng của thuốc lúc cao nhất (đỉnh).

Sự giảm huyết áp xảy ra nhanh chóng. Ở các bệnh nhân đáp ứng, sự bình thường hoá đạt được trong vòng một tháng và kéo dài mà không xảy ra quen thuốc nhanh.

Sự ngừng điều trị không dẫn đến tác dụng hồi ứng.

Perindopril làm giảm phì đại thất trái.

Ở người, perindopril đã được xác nhận có tác dụng giãn mạch. Thuốc làm tăng tính đàn hồi của động mạch lớn và làm giảm tỷ lệ lớp áo giữa: lòng ống của động mạch nhỏ.

Một số liệu pháp phụ trợ với một thuốc lợi tiểu thiazid gây tác dụng hiệp đồng cộng hợp. Sự kết hợp giữa một thuốc ức chế men chuyển và một thiazid cũng làm giảm nguy cơ hạ kali huyết gây ra bởi liệu pháp lợi tiểu.

Bệnh nhân có bệnh động mạch vành ổn định

Nghiên cứu EUROPA là một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với placebo, kéo dài trong 4 năm.

12218 bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định một cách ngẫu nhiên dùng 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương với 10mg perindopril arginine) (n=6110) hoặc placebo (n=6108).

Quản thẻ thử nghiệm có bằng chứng về bệnh động mạch vành và không có dấu hiệu lâm sàng của suy tim. Nhìn chung, 90% bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trước đó và / hoặc sự tái thông mạch vành trước đó. Phần lớn bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu trên nền liệu pháp điều trị thường quy bao gồm thuốc ức chế tiểu cầu, thuốc hạ lipid và thuốc chẹn beta.

Tiêu chí chính về hiệu quả là sự kết hợp của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và/ hoặc ngưng tim với sự hồi sức thành công. Điều trị với 8mg perindopril tert-butylamine (tương đương với 10mg perindopril arginine) một lần mỗi ngày dẫn đến sự giảm tuyệt đối có ý nghĩa trong các mục tiêu chính là 1,9% (giảm nguy cơ tương đối 20% 95%CI [9,4;28,6] – $p < 0,001$).

Ở bệnh nhân có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim và / hoặc tái thông mạch, sự giảm tuyệt đối 2,2% tương ứng với giảm nguy cơ tương đối 22,4% (95% CI [12,0; 31,16] - $p < 0.001$) trong các mục tiêu chính so với placebo.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của perindopril trên trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mở, không so sánh trên 62 bệnh nhi tuổi từ 2-15 với chỉ số lọc cầu thận $>30\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$, bệnh nhân dùng perindopril với liều trung bình 0,07mg/kg thể trọng. Liều dùng tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân và mức đáp ứng huyết áp, có thể tăng lên tối đa 0,135mg/kg/ngày.

59 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm trong 3 tháng, và 36 bệnh nhân hoàn thành giai đoạn kéo dài của thử nghiệm, nghĩa là được theo dõi ít nhất 24 tháng (thời gian nghiên cứu trung bình: 44 tháng)

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương duy trì ổn định từ lúc đầu cho tới lần đánh giá cuối ở bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp khác, và giảm ở những bệnh nhân chưa từng dùng thuốc trước đó.

Hơn 75% trẻ em có huyết áp tâm thu và tâm trương dưới phân vị thứ 95 tại lần đánh giá cuối. Dữ liệu về độ an toàn phù hợp với dữ liệu đã biết về tính an toàn của perindopril.

Các dữ liệu lâm sàng ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron

Hai nghiên cứu lớn ngẫu nhiên, có kiểm chứng ONTARGET (So sánh Telmisartan đơn trị liệu và phối hợp với Ramipril trên các kết cục tim mạch) và VA NEPRON-D (Nghiên cứu của Veteran trên bệnh lý thận ở bệnh nhân đái tháo đường) đã kiểm chứng việc sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển với ức chế thụ thể angiotensin II.

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

Các nghiên cứu này đã chỉ rõ rằng không thấy hiệu quả rõ rệt nào trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết thanh, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng lên so với điều trị đơn lẻ một loại thuốc.

Do có đặc tính dược động học tương tự nhau, các kết quả này cũng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển khác và các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trên những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Nghiên cứu vai trò Aliskiren trên biến cố tim mạch và bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường Tuýp 2) là một nghiên cứu được thiết kế nhằm đánh giá hiệu quả của việc cộng thêm aliskiren vào nền điều trị chuẩn đang dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và suy thận mãn tính, bệnh lý tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu đã phải dừng sớm do việc tăng nguy cơ của các biến cố bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ được quan sát với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng thêm aliskiren so với nhóm placebo, các biến cố bất lợi thông thường và nghiêm trọng (tăng kali, hạ huyết áp, suy thận) cũng được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở nhóm dùng aliskiren so với placebo.

TÍNH CHẤT DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ. Thời gian bán hủy của perindopril là 1 giờ.

Perindopril là một tiền chất thuốc; 27% của liều perindopril được vào tuần hoàn máu dưới dạng chất chuyển hoá perindoprilat có hoạt tính. Cùng với perindoprilat có hoạt tính, perindopril cho 5 chất chuyển hoá khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của perindoprilat đạt được trong vòng 3-4 giờ.

Việc ăn thức ăn giảm sự chuyển đổi thành perindoprilat, do vậy làm giảm sinh khả dụng của chất này, do đó phải uống perindopril arginine với một liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng trước bữa ăn.

Đã chứng minh có mối liên quan tuyến tính giữa liều lượng perindopril và nồng độ thuốc trong huyết tương.

Phân bố

Thể tích phân bố là khoảng 0,2 lít/ kg đối với perindoprilat không kết hợp. Sự kết hợp của perindoprilat vào protein huyết tương là 20%, chủ yếu vào enzym chuyển dạng angiotensin, nhưng phụ thuộc vào nồng độ.

Thải trừ

Perindoprilat được thải trừ vào trong nước tiểu và thời gian bán hủy của phân đoạn không kết hợp là khoảng 17 giờ, dẫn đến trạng thái ổn định trong vòng 4 ngày.

Đối tượng đặc biệt

Sự thải trừ perindoprilat giảm ở người cao tuổi và ở bệnh nhân có suy tim hoặc suy thận. Việc điều chỉnh liều phụ thuộc vào mức độ suy thận (độ thanh thải creatinin).

Sự thanh thải perindoprilat trong thẩm tách máu là 70ml/phút.

Động học của perindopril thay đổi ở bệnh nhân có xơ gan: độ thanh thải qua gan của perindopril giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo ra không giảm và do đó không cần hiệu chỉnh liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ bao gồm 30 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc dưới 30°C.

Giữ lọ thuốc được đóng chặt để tránh ẩm.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP

Les Laboratoires Servier -Pháp

NHÀ SẢN XUẤT

Les Laboratoires Servier Industrie

905 route de Saran

45520 Gidy – France / Pháp

Website address: www.servier.vn

